



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

***EFFICACITE DES TRAITEMENTS CODEINES PER OS VERSUS PLACEBO
DANS LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA TOUX AIGUE OU
CHRONIQUE EN SOINS PRIMAIRES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA
LITTERATURE ET META-ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES.***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement **le 16 février 2024**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

FERRIER Margaux Marie

Née le 28 Juin 1994 à Saint-Cloud

Sous la direction de

Monsieur le Professeur BOUSSAGEON Rémy

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles	Philippe PAPAREL Mérieux
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA) Directeur de l'Observatoire de Lyon	Nicolas LEBOISNE Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT



Faculté de médecine Lyon-Est Liste des enseignants 2022/2023

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques – Gynécologie médicale.
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d'urgence
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d'adulte – Addictologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	CHRISTIAN	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LACHAUX	ALAIN	Pédiatrie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
REVEL	DIDIER	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle - Echelon 1

ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie
BERTRAND	YVES	Pédiatrie
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COTTIN	VINCENT	Pneumologie - Addictologie

DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique – Addictologie.
JULLIEN	DENIS	Dermatologie - Vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophthalmologie
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie générale
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeur des universités - Praticiens Hospitaliers Première classe

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d'urgence
BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d'urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales

FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation
JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
LEJEUNE	HERVE	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation – Médecine d'urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
ROY	PASCAL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
CUCHERAT	MICHEL	Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie Clinique - Addictologie
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie

DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZ- NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAUT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

**Professeur des universités
Classe exceptionnelle 1**

PERRU	Olivier	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
-------	---------	---

**Professeur des universités – Médecine Générale
Classe exceptionnelle 1**

LETRILLIART	LAURENT
-------------	---------

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	THIERRY
LAINÉ	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maîtres de conférences

Praticiens hospitaliers Hors Classe

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie
PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Hors Classe - Echelon Exceptionnel

BRINGUIER	PIERRE	Cytologie et histologie
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Seconde classe

BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
KOENIG	ALICE	Immunologie
LACOIN REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne - Gériatrie - Addictologie

LILOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pédiatrie
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VILLANI	AXEL	Dermatologie - Vénérologie

Maîtres de conférences Hors classe

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

Maîtres de conférences Classe normale

DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maîtres de conférences de Médecine Générale

CHANELIERE	MARC
LAMORT-BOUCHE	MARION

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
DE LA POIX	HUMBERT
DE FREMINVILLE	
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maîtres de conférences associés Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation
------------	--------	--------------------------------------

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé
DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation

GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
LERMUSIAUX	PATRICK	Chirurgie vasculaire
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques
RUDIGOZ	RENE-CHARLES	Gynécologie - Obstétrique
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINÉ	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur le Professeur COURAUD Sébastien, Président du Jury, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma soutenance de thèse et de m'avoir fait un retour sincère à l'occasion de mes conclusions de thèse, j'espère qu'il m'aidera à préparer cet oral.

A Monsieur le Professeur BOUSSAGEON Rémy, Directeur de thèse, merci de porter ce vaste projet d'évidence base médecine. Je vous suis reconnaissant pour votre accompagnement tout au long de ce travail de thèse semé de découvertes. Je conserverai un réel intérêt pour la recherche et une curiosité scientifique impactante, je l'espère, ma pratique. Merci pour votre bienveillance tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur MOREAU Alain, A Madame la docteure UNIQUE Cécile, merci d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de l'aboutissement de mon parcours.

A MA FAMILLE

A mon papi qui aurait aimé me voir devenir médecin de campagne, j'espère te rendre fier. **A mon grand-père** a ta curiosité, tu m'as donné le goût des sciences. Vous aurez toujours votre place dans mon cœur.

A ma mamie, pour ta tendresse, ta cuisine, ta forme olympique, et ton chaleureux accueil cet été ; **à ma grand-mère** pour les valeurs que tu nous as transmises, la générosité et l'altruisme. J'espère être à la hauteur.

A maman et papa, merci d'avoir créé un foyer vivant et chaleureux, de nous avoir transmis vos valeurs d'amour, de partage, et l'importance d'aimer ce que l'on fait. Vous nous avez accompagnés et soutenus dans chacun de nos parcours ; je vous en suis sincèrement reconnaissante. Vous pouvez désormais dormir sur vos deux oreilles.

A Philippine et Gauthier, Je suis très fier d'avoir une sœur et un frère tel que vous : vous êtes la gentillesse même. Je suis heureuse de partager avec vous les moments précieux, et les choses simples de la vie, notre complicité ne cesse de croître.

A mes oncles **Philippe, Christophe, Joël**, pour votre présence durant ces années, et votre sens de la famille !

A CEUX QUI M'ONT EPAULE LORS DE CETTE THESE

A Cathy, mon acolyte, mon roc en Ardèche, merci de me soutenir dans tous les domaines (sorties MCS, Rob2), de me donner confiance en moi et de m'apporter sérénité, tu mérites qu'on te le rende x1000. L'avenir est devant nous. Sache que tu peux compter sur moi.

A Emmanuela et Roméo, pour avoir répondu présents à mes sollicitations désespérées durant la phase finale de ce travail ! Je vous souhaite le meilleur.

AUX AMIS LYONNAIS

A la team Lyon et votre énergie débordante ! **A Lululnight** et ta joie de vivre si contagieuse, **A Alex** pour m'avoir transmis ta passion pour la course et pour votre accueil chaleureux à Colmar, **A Clément** pour ton authenticité auvergnate et mes futurs pas chez SOS à tes côtés.

A Marielle, pour ta grande implication et sens du devoir exemplaire ! A notre vision commune de l'amitié au quotidien. J'espère qu'on saura la conserver malgré la distance.

A Arnaud, Chawki, Gaga, Mae, Serv et Youyou grâce à vous le couvre feu était plus doux. A la montagne, aux premiers pas en ski de rando et aux prochaines escapades, BELIEVE 4 EVER.

A Clémentine, tu m'as fait grandir, et voir la vie différemment. Merci de ton écoute, ta philosophie et de partager sincèrement avec moi les épreuves que tu traverses. J'espère être une oreille suffisamment attentive. Hâte de continuer à échanger avec toi.

AUX PARISIENS, LE SANG

A Marina et Tom, mes colocs d'amour indétronables.

A Clementine, Emmanuelle, Juliette, Juliette, Lorene, Bernard, Carli, Hugo, Hugo, Léo grâce à vous les années de médecines sont remplis de beaux souvenirs et d'amour. Merci d'être présents pour les moments clés, même si vos agendas de docteurs sont déjà bien remplis, notre amitié demeure sincère et intacte.

A Alexandra, Anne-Sophie, Capucine, Elise, merci d'être si bienveillantes et compréhensives malgré mon manque de finesse. Je suis heureuse que vous soyez disponibles, parfois avec et parfois sans vos mecs que j'adore. J'ai été très touché que vous veniez jusqu'à Valence deux fois !

A Arnaud, pour ta spontanéité et ton audace, **Antoine** pour ta liberté, ton goût pour Joe Dassin et pour la démesure, **Elena**, pour ton soutien sans faille, **Renan**, pour ton réel intérêt et envie de me conseiller, **Pierre** pour ton aura naturelle, ta discrétion et ton pouvoir de persuasion. Vous êtes mes sources d'inspiration ! Merci pour votre bonne humeur communicative, pour les vacances et débats fougueux partagés. Même les disputes restent de bons souvenirs.

A Aurore et Doris, et à ces retrouvailles fortuites à la fête de la musique devant vos DJ perso.

A Juliette, pour notre éternelle complicité. Seventeen again. Wild and free. Je suis tellement reconnaissante de pouvoir grandir à tes côtés. Vous m'avez tant manqué Arnaud et toi. Ces années m'ont appris la valeur inestimable et irremplaçable de notre amitié.

A mes fidèles et rebelles amis de Hoche : A Augustin, Benoit, Joséphine et Emmanuelle pour nos premières expériences, nos fous rires, aux gorées, à Mme Morel, à l'hémicycle, aux "normales ++", à la SI, à BOB, aux paillettes que vous avez mis dans mes années "d'élites". **A Maïwenn, Marion, Patricia, Soso** à vos parcours inspirants, votre bienveillance, et votre belle mentalité.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Avant-propos

Ce travail de thèse prend place au cœur du Projet PUMA mené par le Pr R. BOUSSAGEON visant à transformer des thèses existantes en articles scientifiques, destinés à être publiés au sein de la revue « Exercer ».

Pour cet article-thèse, nous nous sommes inspirés de la thèse d'exercice en médecine réalisée et soutenue par le Dr Maeva MAUCOURANT le 26 novembre 2019.

Elle est présentée sous 2 formes :

- Un format « Thèse » qui sera soutenue le 16/02/2024.
- Un format « Article » sur l'efficacité du dextrométhorphanne qui sera soumis à la revue Exercer.

Table des matières

1. Introduction	16
1.1 Rationnel	17
1.2 Objectif	18
2. Méthodes	18
2.1 Protocole et enregistrement	18
2.2 Critères d'éligibilité	18
2.3 Méthodes de recherche	19
2.4 Risques de biais	19
2.5 Quantification et synthèse des résultats	19
2.6 Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve	20
3. Résultats	20
3.1 Sélection des essais	21
3.2 Caractéristiques des essais sélectionnés	21
3.3 Evaluation du risque de biais par le ROB2	22
3.4 Méta-Analyses	23
3.5 Évaluation selon la méthode GRADE	23
3.5.1 L'efficacité de l'ensemble des codéinés.....	23
3.5.2 La méta-analyse quantitative sur le dextrométhorpane	23
3.5.3 La méta-analyse quantitative sur la codéine.....	23
3.6 Évaluation selon la méthode REB	24
3.6.1 Analyse REB pour le dextrométhorpane.....	24
3.6.2 Analyse REB pour la codéine	24
4. Discussion	25
4.1 Interprétation des résultats	25
4.2 Limites et Forces	25
4.3 Confrontation à la littérature	25
4.4 Implication pour la pratique	25
4.5 Implication pour la recherche	26
Bibliographie	38
Annexe 1 : Article à soumettre à Exercer	43
Annexe 2 : Analyse qualitative et résumé des essais	52

Liste des Abréviations

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CDJ : Critère de Jugement

CJP : Critère de Jugement Principal

CJS : Critère de Jugement Secondaire

DM : Dextrométhorphan

ECR : Essai Clinique Randomisé

EVA : Echelle visuelle analogue

GRADE : Grading of recommendations assessment, development and evaluation

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

ITT : Intention de traiter

MD : Différence de Moyenne

MF : Margaux Ferrier

MM : Maeva Maucourant

PO : Per Os

REB : Rebuild the evidence base

RB : Rémy Bousageon

SD : Ecart-type / Standard deviation

SMD : Différence de moyenne standardisée

TOCRI : Toux chronique réfractaire et inexplicée

Table des Tableaux et des Figures

Figure 1. Diagramme de flux

Tableau 1. Caractéristiques des essais selon PICO

Tableau 2. Critères de jugement principal des essais

Tableau 3. Risque de biais des essais "dextrométhorphan" selon le RoB2

Tableau 4. Risque de biais des essais "codéine" selon le RoB2

Figures Forest plot 1 à 5 :

- figure forestplot 1 : sévérité de la toux après traitement codéiné.
- figure forestplot 2 : sévérité de la toux après traitement par dextromethorphan. GRADE.
- figure forestplot 3 : sévérité de la toux après traitement par codéine. GRADE.
- figure forestplot 4 : sévérité de la toux après traitement par dextromethorphan. REB.
- figure forestplot 5 : sévérité de la toux après traitement par codéine. REB.

1. **Introduction**

1.1 Rationnel

La toux est un mécanisme de défense physiologique aux irritations des voies respiratoires en réponse à des stimuli tels que les médiateurs inflammatoires (bradykinines) ou des médiateurs spécifiquement tussigènes (histamine, leucotriène)¹.

Elle peut être définie par sa durée : aiguë si moins de 3 semaines, subaiguë entre 3 et 8 semaines, chronique au-delà. Les toux aiguës sont souvent causées par une infection respiratoire d'origine virale (la rhino-pharyngite, la grippe) ou une exacerbation de pathologies bronchiques chroniques (broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), asthme, dilatation des bronches). Le traitement réside avant tout dans le traitement de la cause de la toux.² Concernant la toux chronique, de nouvelles recommandations pour la pratique clinique ont été éditées en juin 2023 par la société de pneumologie de langue française. Elles introduisent le concept de toux chronique réfractaire et inexplicite (TOCRI) et réitèrent l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire de la toux chronique.³

Il s'agit d'un symptôme fréquent en médecine générale affectant les individus de tout âge et de toute condition. D'après l'étude ECOGEN, elle représentait le 4^e motif de consultation en médecine générale en 2014, en France^{1,4}

Ce symptôme courant altère la qualité de vie en dégradant notamment le sommeil, et peut être une source d'inquiétude pour les patients lorsqu'il devient excessif, prolongé ou douloureux. Une étude a démontré le lien entre la toux chronique et la détérioration de la qualité de vie notamment psychosociale des patients.⁵

Pourtant, malgré sa fréquence, il n'existe pas de consensus sur le traitement de la toux.

Il existe 4 grandes catégories de médicaments antitussifs : les dérivés opioïdes, les antihistaminiques cholinergiques, les antitussifs non codéinés non antihistaminiques, et les autres (phytothérapie, homéopathie)⁶.

Appartenant à la famille des opiacés, la codéine aurait une action centrale permettant la diminution du réflexe de toux. De ce fait il est en général préconisé de limiter son utilisation chez les patients ayant une toux productive afin d'éviter d'augmenter l'encombrement des voies respiratoires¹. En 2022, les dépenses de santé rapportées par l'assurance maladie⁷ ont été estimées à 21 millions d'euros pour les médicaments du rhume et de la toux, dont 5,4 millions d'euros pour les antitussifs de la famille des opiacés.

Depuis les premiers rapports de Cass *et al* en 1953 et 1954^{8,9} sur les effets du dextrométhorphan dans le traitement de la toux chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques, il est la molécule la plus largement utilisée comme antitussif aux U.S.A¹⁰.

Cependant l'efficacité antitussive du dextrométhorphan a principalement été étudiée sur des modèles de toux chroniques ou induites lors d'essais cliniques au XXe siècle¹⁰⁻¹². Ces modèles ne sont pas nécessairement pertinents pour justifier la prescription du dextrométhorphan ou de la codéine dans la toux aiguë par infection des voies respiratoires.

1.2 Objectif

L'objectif de cette étude est de réaliser une revue systématique des essais cliniques randomisés (ECR) évaluant l'efficacité des antitussifs opioïdes versus placebo sur la toux, quelle que soit son étiologie, sa durée et la population atteinte (adultes et enfants).

2. Méthodes

2.1 Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche a été enregistré le 23 janvier 2023 sur la plateforme PROSPERO sous le numéro CRD42023373868.

Un amendement au protocole a été réalisé pour reporter la date de fin de recherche au 31 mai 2023. Contrairement à ce qui était prévu, les données disponibles n'ont pas permis de faire les analyses sur les critères additionnels ni d'analyse en sous groupe. La pholcodine ayant été retirée du marché le 8 septembre 2022, les essais portant sur cette molécule ont été exclus.

2.2 Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité des essais pour cette revue systématique ont été les suivants :

- Essais cliniques randomisés (ECR)
- Comparaisons des médicaments codéinés (dextrométhorphan, codéine) *per os* (PO) versus placebo dans la toux pathologique aiguë ou chronique de l'adulte et l'enfant, toutes étiologies confondues
- Conduits en soins primaires (ambulatoire ou services d'urgence)
- Publiés en français ou en anglais.

Il n'y a pas eu de restriction sur la posologie, la durée du traitement ou l'année de publication de l'essai.

Les médicaments étaient les suivants : dextrométhorphan, codéine.

2.3 Méthodes de recherche

La recherche des ECR éligibles a été menée dans les principales bases de données bibliographiques médicales en accès libre : Medline (PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) et le registre d'ECR clinicaltrial.gov t.

La recherche bibliographique s'est basée sur des mots clés choisis après une recherche sur la base des termes MeSH. L'équation de recherche utilisée est la suivante : ((dextromethorphan) OR (pholcodine) OR (codeine)) AND (cough) AND (randomized controlled trial).

Les résultats de la recherche bibliographique ont été téléchargés sur le logiciel ZOTERO® afin d'identifier les doublons¹³.

Deux chercheurs (MM et MF) ont examiné les titres et les résumés des articles pour déterminer leur éligibilité.

2.4 Risques de biais

La qualité méthodologique des différents ECRs a été évaluée à l'aide du « *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* » (RoB2) par deux examinateurs : (RB) et (MF). Cinq domaines de biais ont été analysés, avec pour chaque domaine une caractérisation du risque (bas/ quelques inquiétudes/ haut).

Etant donné l'ancienneté des articles, nous avons modifié l'évaluation globale du risque de biais. Pour le domaine 1, nous avons considéré que lorsque la randomisation n'était pas suffisamment décrite, le fait que l'essai soit réalisé en double insu rendait l'allocation imprévisible. Pour le domaine 5, le paragraphe « méthode » de l'article faisait foi car aucun protocole n'était publiée.

Pour les essais ayant des critères de jugement multiples, la présence d'une méthode d'ajustement, permettant de contrôler l'inflation du risque alpha global (analyse séquentielle hiérarchique, méthode de Bonferroni, etc...) a été recherchée. En son absence, les résultats des essais étaient considérés comme « exploratoires » (ne pouvant conclure à une preuve tangible), du fait d'un risque élevé de faux positifs lié à la multiplicité des tests statistiques.

2.5 Quantification et synthèse des résultats

Une analyse qualitative de chaque étude a été réalisée, permettant de présenter les critères de jugement principaux et secondaires répertoriés, le caractère exploratoire ou confirmatoire du critère, ainsi que les résultats (Annexes - Tableau 2).

Le critère de jugement principal était l'amélioration de la sévérité de la toux; quelle que soit la façon de la mesurer (subjective sur déclaration des patients ou des parents à l'aide d'une échelle analogue visuelle (EVA), ou objective (enregistrement au cours d'une polysomnographie).

Les critères de jugement secondaires étaient : la durée de la toux, la fréquence de la toux, la répercussion sur le sommeil, l'impact sur la qualité de vie, les effets indésirables des médicaments.

Les valeurs de la moyenne (M) et de l'écart-type (SD) disponibles ont été extraites.¹⁴⁻²⁰ Les résultats n'étant pas exprimés dans la même unité, des différences de moyenne standardisées (SMD) ont été calculées ;²¹ la signification statistique a été fixée à $< 0,05$.

Lorsque c'était possible, l'estimation de l'effet a été évaluée par une méta-analyse, à l'aide du logiciel « Review Manager » version 5.4 (RevMan®). Les SMD ont été calculés et agrégés selon la méthode statistique « inverse de variance », avec des intervalles de confiance à 95%. L'hétérogénéité entre les études sélectionnées a été évaluée par l'indicateur I^2 . Etant donné l'hétérogénéité des situations cliniques, un modèle d'effet aléatoire a été choisi d'emblée.

2.6 Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve

Le niveau de preuve de l'efficacité des antitussifs codéinés a été évalué selon les méthodes REB²² et GRADE.^{23,24}

La méthode REB évalue la certitude du résultat selon quatre niveaux de preuve : Preuve solide/ Résultat probant à confirmer/ Signal à confirmer/ Absence de preuve.²² Un essai est considéré comme concluant si l'essai est à faible risque de biais et si le critère de jugement est confirmatoire (si les résultats sont statistiquement significatifs sur les critères prédéfinis et après prise en compte du risque alpha global et de la multiplicité des tests) (Annexe 3 Figure 3 ; Tableau 5).

Une analyse de sensibilité a été réalisée en incluant les essais à risque de biais présentant seulement quelques inquiétudes.

La méthode GRADE prend en compte tous les essais dont ceux à haut risque de biais et évalue la certitude des résultats selon quatre niveaux de preuve : haute, moyenne, basse et très basse qualité.²³

3. Résultats

3.1 Sélection des essais

Le diagramme de flux résumant la sélection des articles est présenté dans la *Figure 1 – diagramme de flux*.

La recherche bibliographique a permis d'identifier 127 essais. L'analyse approfondie a permis de sélectionner 16 essais à inclure dans l'analyse qualitative. L'un d'entre eux a été exclu à la suite de la décision de ne pas inclure les études évaluant la pholcodine, retirée du marché.

Au total 15 ECRs ont été inclus.^{11,14-20,25-31} L'un d'eux étudie 2 comparaisons d'intérêt : dextrométhorphan vs placebo d'une part et codéine vs placebo d'autre part.²⁹ La revue de la littérature comporte donc 16 comparaisons au total (9 pour le dextrométhorphan, 7 pour la codéine).

3.2 Caractéristiques des essais sélectionnés

Le résumé, les caractéristiques et les résultats des 15 essais sont disponibles dans les annexes (*Annexes - Résumés des essais ; Tableau 1, Tableau 2*).^{11,14-20,25-31}

Neuf essais évaluaient le dextrométhorphan comme principe actif,^{11,14,17,18,20,25,26,29,31} et sept évaluaient la codéine.^{15,19,27-30,32}

Dix avaient une conception en groupes parallèles^{14-18,20,25,29,30,33}, tandis que 5 utilisaient un design croisé.

La durée de traitement par antitussif codeiné variait de 1 à 4 jours.

Dans tous les essais inclus, l'évaluation de la toux était effectuée à l'aide d'échelles visuelles analogues subjectives soit par auto-évaluation^{11,15,16,18-20,26-28,30,33}, soit par hétéro-évaluation^{14,17,25,29}.

Huit essais se sont intéressés à la toux aiguë^{11,14-20,25-31}, 2 à la toux subaiguë^{20,34} et 5 à la toux chronique chez l'adulte^{11,19,26-28}. Il n'y a pas d'étude sur la toux chronique de l'enfant. Huit d'entre eux étaient multicentriques,^{15-19,24,26,27} 3 étaient monocentriques,^{14,21,22} l'information n'était pas donnée pour les autres.^{11,19,20,26}

Huit études étaient menées en ambulatoire,^{16-20,26,29,30} 6 aux services d'urgence.^{11,14,25,27,28,31} à l'hôpital. Un seul était mixte, mené le premier jour dans une clinique et les suivants à domicile.¹⁵

Neuf essais, regroupant un total de 426 patients, ont évalué le dextrométhorphan.^{11,14,17,18,20,25,26,29,31} Parmi eux, 4 essais^{11,18,20,26} ont été menés chez des adultes, ayant une toux chronique chez des fumeurs²⁶, une toux chronique toutes origines confondues¹¹, une toux aiguë peu productive après une

infection respiratoire haute¹⁸, et une toux subaiguë peu productive d'étiologie indéterminée chez 70 patients²⁰. Parmi les 5 essais menés chez des enfants^{14,17,25,29,31}, tous ont évalué le dextrométhorphan en sirop pour la toux aiguë après une infection respiratoire haute.

Quatre des neuf essais sur le dextrométhorphan ont fourni des données quantitatives : 2 chez l'enfant^{14,17}, 2 chez l'adulte^{18,25}. (Tableau 1).

En ce qui concerne l'efficacité de la codéine, 7 essais regroupant les données de 298 patients, ont été inclus.^{15,16,19,27-30} Trois d'entre eux ont porté sur la toux chronique chez l'adulte^{19,27,28}, 2 incluaient des adultes hospitalisés présentant une dyspnée d'effort et un emphysème^{27,28}, le troisième concernait des adultes atteints de BPCO principalement de sexe masculin (H:F 5:1) d'une moyenne d'âge de 68 ans.¹⁹

Trois essais ont évalué l'efficacité de la codéine dans le traitement de la toux aiguë post-infectieuse suite à une infection des voies respiratoires supérieures chez l'adulte^{15,16,30}. Le critère d'évaluation était un score subjectif de la toux rempli par les patients.

Un essai a examiné à la fois la codéine et le dextrométhorphan chez des enfants présentant une toux aiguë post-infectieuse nocturne²⁹.

Sur l'ensemble des essais sur la codéine, trois d'entre eux ont pu être inclus dans l'analyse quantitative; tous portant sur la toux chez l'adulte^{15,16,19}.

3.3 Evaluation du risque de biais par le ROB2

Le risque de biais pour chaque étude est détaillé dans les Tableaux 6 à 20. Les figures 3 et 4 représentent le récapitulatif des risques de biais pour chaque étude incluse.

L'intention de traitement a été strictement respectée pour 9 ECR^{14,18-20,25,27,28,30,31}; deux essais ont été considérés comme à haut risque du fait de leur réalisation per protocole^{11,29}; les 4 autres ont suivi une intention de traitement modifiée en excluant les perdus de vue des résultats, ils sont considérés à risque intermédiaire (quelques inquiétudes) de biais.^{15-17,26}

Le risque de biais d'attrition est « bas » pour 11 ECR^{11,14,17-20,25,27,28,30,31} et « quelques inquiétudes » pour 4 ECR^{15,16,26,29} lorsque le nombre de perdus de vue était supérieur à 5%.

Le domaine 4 évaluant la mesure du résultat est à faible risque de biais pour l'ensemble des 15 ECR.^{11,14-20,25-31}

Dix ECR sont à faible risque de biais de sélection du résultat, le critère de jugement étant préspecifié dans le paragraphe « méthode ». ^{11,14,16-20,25,27,29,30} Trois essais ont « quelques inquiétudes » ^{15,26,31} et 2 sont à haut risque du fait de réalisation d'analyses multiples sans préspecification du critère. ^{28,29}

Au total, après l'analyse de biais par la méthode ROB2, 7 ECR ont été considérés comme à faible risque de biais global. ^{14,18,19,25,27,29,30}

3.4 Méta-Analyses

La méta-analyse a recueilli des données provenant de 7 essais portant sur le critère principal d'évaluation à savoir l'amélioration de la sévérité de la toux. ¹⁴⁻²⁰ Parmi ces essais, 4 portaient sur le dextrométhorphan ^{14,17,18,20} et 3 sur la codéine. ^{15,16,19} Parmi eux, seuls 4 étaient à faible risque de biais ^{14,18-20} et un seul était confirmatoire ¹⁴. (Tableau 3 et 4).

L'effectif total était de 229 patients dans le groupe codéiné et 215 dans le groupe placebo.

3.5 Évaluation selon la méthode GRADE

3.5.1 L'efficacité de l'ensemble des codéinés

La méta-analyse sur l'ensemble des codéinés montre une différence de moyenne standardisée du score de la toux de 0,02 ; IC95 = -0,38 ; +0,42 avec $p = 0,93$. Il n'y a pas de différence statistiquement significative. (Figure forestplot 1)

Selon la méthode d'évaluation GRADE, le niveau de certitude de l'absence d'effet des antitussifs codéinés sur l'amélioration de la toux est modéré du fait de l'hétérogénéité forte ($I^2 = 77\%$). Il n'y a pas d'imprécision (intervalle de confiance peu étendu) ; le critère de jugement est direct (auto-questionnaire symptomatique). Il n'y a pas de suspicion de biais de publication, après recherche sur clinicaltrials.gov.

3.5.2 La méta-analyse quantitative sur le dextrométhorphan

La méta-analyse évaluant le dextrométhorphan regroupe les données de 4 ECR ^{14,17,18,20}. Trois études sur les 4 sont à faible risque de biais pour tous les critères de jugement (cf forestplot 2). La méta-analyse montre une différence de moyenne standardisée du score de la toux de 0,12 ; IC95 = -0,14 ; +0,38 avec $p = 0,37$ et également une forte hétérogénéité ($I^2 = 88\%$) L'intervalle de confiance est étroit (imprécision faible). Il n'y a pas de biais de publication, après recherche sur clinicaltrials.gov (Figure forestplot 2). Selon la méthode d'évaluation GRADE, le niveau de preuve (de certitude) de l'absence d'effet du dextrométhorphan sur la sévérité de la toux est modéré

3.5.3 La méta-analyse sur la codéine regroupait les données de 3 ECR^{15,16,19}

La méta-analyse montre une différence de moyenne standardisée du score de la toux de -0,08 ; IC95 = -0,36 ; +0,20 avec $p = 0,56$, et une faible hétérogénéité ($I^2 = 0\%$). L'intervalle de confiance est étroit (risque d'imprecision faible). Il n'y a pas de biais de publication, après recherche sur clinicaltrial.gov (Figure forest plot 3). Selon la méthode d'évaluation GRADE, le niveau de preuve de l'absence d'effet de la codéine sur la sévérité de la toux est modéré du fait du risque de biais des études incluses (« bas risque »¹⁹, « quelques inquiétudes »¹⁶, et « high »¹⁵).

3.6 Évaluation selon la méthode REB

3.6.1 Analyse REB pour le dextrométhorphan

Seuls 4 essais étaient à bas risque de biais.^{14,18,20,25} Parmi eux, seulement 3 avaient des données exploitables^{14,18,20}.

Un seul était confirmatoire et ne montrait pas d'efficacité significative du dextrométhorphan¹⁴. La méta-analyse des 3 essais à bas risque de biais montre une SMD = -0,04 ; IC95 (-0,47 ; 0,40) ; $p = 0,91$. Le résultat est non significatif (Figure forest plot 4). D'après la méthode REB, on peut conclure à une absence de preuve d'efficacité du dextrométhorphan sur la sévérité de la toux.

Pour l'analyse de sensibilité nous avons inclus l'essai Korppi *et al.* classé « quelques inquiétudes » en raison des 3 perdus de vue.¹⁷ Elle ne modifie pas le résultat et ne montre pas de différence d'effet significatif entre le dextrométhorphan et le placebo : SMD = 1,18 ; IC95 (-0,68 ; 0,81) (Forest plot 4bis).

3.6.2 Analyse REB pour la codéine

Seuls 3 ECR étaient à bas risque de biais.^{19,27,30} Parmi eux, un seul avait des données exploitables.¹⁹ Celui-ci était exploratoire pour le critère de jugement principal : score de la toux diurne au quatrième jour. La différence de moyenne est de 0,12 en faveur du groupe codeine, avec un IC 95 (-0,52 ; 0,76) ; $p = 0,96$ non significatif et donc une absence de preuve d'efficacité de la codeine sur la sévérité de la toux (Figure forestplot 5).

Au total, avec la méthode REB, aucun des antitussifs codéinés n'a démontré de bénéfice clinique dans la toux.

4. Discussion

4.1 Interprétation des résultats

Cette revue systématique inclut 15 ECR (724 patients) publiés entre 1984 et 2013 sur l'efficacité des antitussifs codéinés versus placebo dans le traitement de la toux. L'efficacité des antitussifs opiacés n'est pas démontrée, que ce soit pour le dextrometorphane ou la codéine, et également pour la classe des antitussifs codéinés regroupant les deux médicaments.

4.2 Limites et Forces

Cette revue se distingue par son exhaustivité et l'évaluation rigoureuse des risques de biais des articles, ainsi que l'analyse finale selon les méthodes GRADE et REB. Cependant, le peu d'essais inclus avec au final peu de patients limitent la certitude des conclusions concernant l'absence de preuve des antitussifs. De plus, aucune analyse en sous-groupe n'a pu être réalisée en raison de ces limites.

4.3 Confrontation à la littérature

Pour la toux chronique, une méta-analyse réalisée par Yancy *et al.* en 2013 suggérait une efficacité favorable du dextrométhorphan par rapport au placebo chez les adultes en s'appuyant sur 5 essais^{8-10,26,52} : SMD = 0,37 (IC95 = 0,19-0,56 ; P = 0,0008).⁵¹ Cependant, ces résultats sont de faible qualité de preuve et doivent être interprétés avec prudence. Un des 5 essais n'était pas contrôlé par placebo,⁵² les 4 autres étaient à haut risque de biais d'attrition. Ces essais ne satisfont pas les critères d'inclusion de la méthode REB.^{8-10,26} Notre méta-analyse n'a pu inclure qu'une seule étude¹⁹, et cette étude est non concluante.

En ce qui concerne la toux aiguë, notre méta-analyse montre une absence de preuve d'efficacité des antitussifs codéinés, que ce soit pour le dextrométhorphan, la codéine ou l'ensemble des antitussifs codéinés. Ces conclusions rejoignent celles d'autres revues, comme celle de la Cochrane⁵³, qui n'a montré aucune preuve solide en faveur de l'utilisation des médicaments en vente libre contre la toux aiguë en complément des antibiotiques chez des patients atteints de pneumonie ; ou encore celle de J.L. Mathew *et al.*⁵⁴, qui n'a montré aucune preuve d'efficacité des sirops dans la toux aiguë des enfants.

En synthèse, les résultats de notre méta-analyse rejoignent les conclusions de différentes revues, tant pour la toux aiguë que pour la toux chronique, tant chez l'enfant que chez l'adulte, et quelle que soit son étiologie, soulignant l'absence de preuve d'efficacité des antitussifs codéinés et mettant en évidence le risque d'effets indésirables auxquels ces médicaments exposent : troubles digestifs, troubles neuropsychiques, dépression respiratoire pour la codéine, et syndrome sérotoninergique pour le dextrométhorphan^{6,8}.

4.4 Implication pour la pratique

Bien que la société de pneumologie de langue française et la société européenne de pneumologie préconisent depuis plusieurs années l'abstention thérapeutique pour le traitement de la toux, les antitussifs opiacés demeurent largement prescrits et remboursés par l'assurance maladie, le dextrométhorphan en première place⁷, malgré l'absence de preuve formelle de son efficacité dans les précédentes revues systématiques^{53,55,57,58}.

Au vu de ces résultats, et de ceux de notre méta-analyse, les médecins sont incités à poursuivre leurs efforts d'abstention et d'éducation thérapeutique auprès des patients et de leurs parents.

Cependant, un ECR a montré qu'il existe un effet placebo dans la toux chez les jeunes enfants et retrouve une amélioration perçue des symptômes de l'enfant recevant le placebo ou le nectar d'agave, significative par rapport à l'absence de traitement⁵⁹. Ces résultats suggèrent que le conseil clinique courant d'attendre sans traitement pourrait ne pas être le meilleur pour les parents. Le nectar d'agave pourrait être une alternative thérapeutique pour les nourrissons car il présente une viscosité similaire au miel sans risque de botulisme infantile.

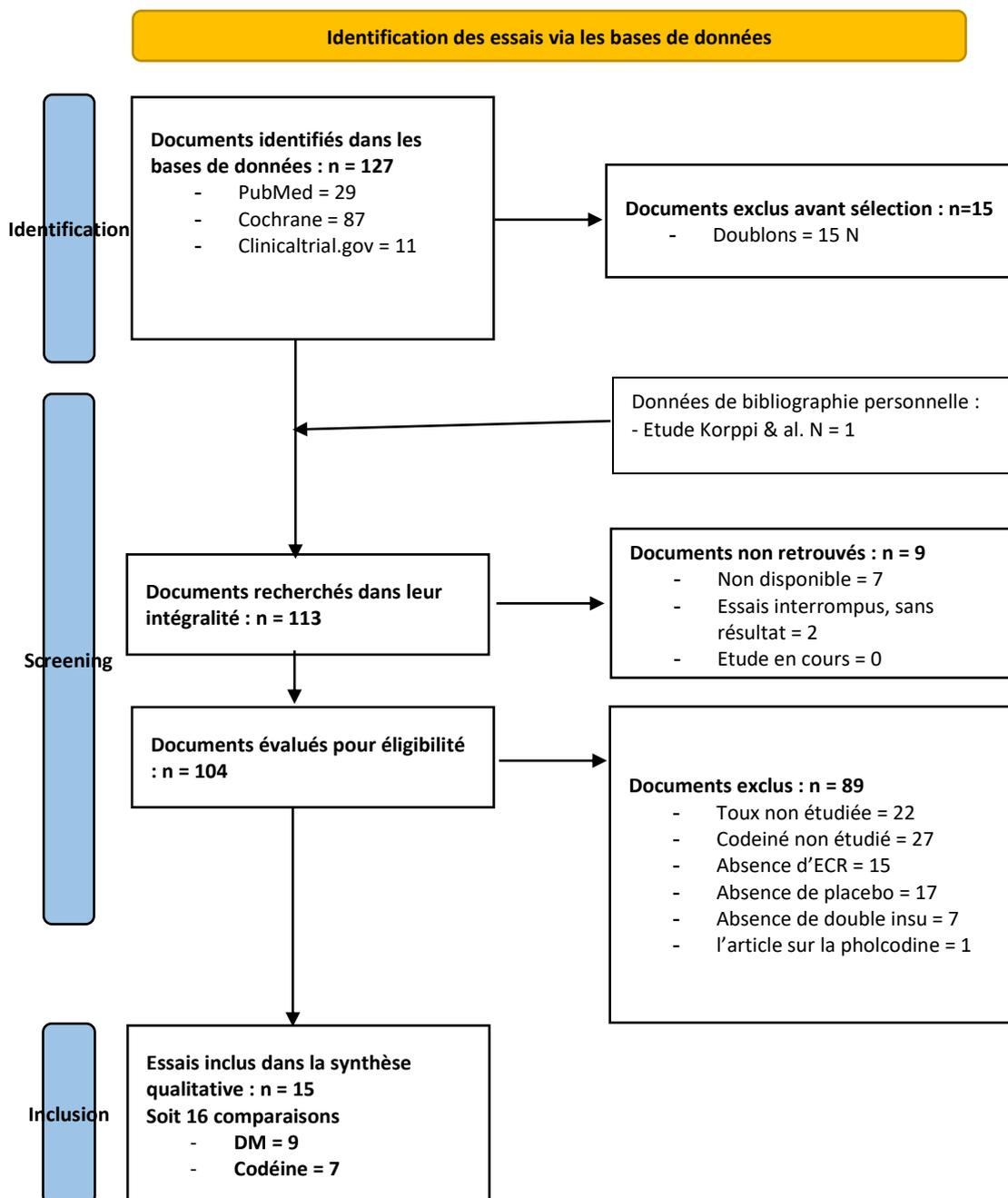
Enfin, il est nécessaire que les agences de régulation du médicament (Commission de la Transparence, EMA) revoient l'AMM des antitussifs opiacés et leur remboursement par l'assurance maladie.

4.5 Implication pour la recherche

Pour la toux aiguë post infectieuse, les données actuelles suggèrent qu'il n'est pas opportun de mener des nouveaux ECR.

Dans le contexte de la toux chronique, des essais cliniques de meilleure qualité, et à plus grand effectif sont nécessaires pour clarifier l'efficacité potentielle des antitussifs codéinés, en particulier du dextrométhorphan. Le comparateur pourrait être le miel ou le sirop d'agave qui sont des potentielles alternatives courantes en pratique.

Figure 1. Diagramme de flux



DEXTROMETHORPHANE	P I C O				Evaluation de la Toux					
	Population		Intervention		Outcome		Critère de Jugement	Nature du critère	P value Comparaison	
	Inclusion	Exclusion	cod	Pbo	CIP	CJS				
Bhatt & al	Age 1 - 12 ans Toux, rhinorrhée <7J	Pathologie respiratoire chronique Asthme, BPCO Prise de codeine ou antihistaminique PO dans les 24h	40	40	DEXTROMETHORPHANE 0,5mg/kg/8h pendant 3 jours	Fréquence de la toux (Likert 4) (A) Sommeil de l'enfant (Likert 4) (B) Sommeil des parents (Likert 4) (C) Vomissements posttoux (présent/absent) (D) Score A+B+C+D	o Effets indésirables	Fréquence de la toux J3 Amélioration du score de fréquence	Critère confirmatoire	P = 0,914 P = 0,686
Korppi & al	Age 1 à 10 ans Toux < 3 semaines	Tout autre pathologie significative Insuffisance cardiaque Insuffisance hépatique Traitement par bronchodilatateur	24	26	DEXTROMETHORPHANE 5ml ou 10ml selon l'âge	o Scores à J1 J2 J3 : o Amélioration de la fréquence de la toux, jour et nuit (échelle hétéroévaluation) o Sévérité de la toux jour et nuit (échelle hétéroévaluation)	Échelle hétéroévaluation par les parents (prenant en compte état général)	Moyenne des scores de symptômes de la toux J3	Critère exploratoire (mesure faite tous les jours)	Non disponible
Lee & al	Age 18 – 60 ans Toux < 3 semaines	Pathologie voies respiratoires inférieures ATCD d'Asthme, BPCO, maladie cardiovasculaire, endocrinienne neurologique Grossesse, allaitement Prise d'IMAO Pression sonore <70dB	21	22	DEXTROMETHORPHANE 30mg	Sévérité de la toux A différent temps : T0, T90, T135, T180, et par deux méthodes : o Niveau de pression acoustique enregistré au microphone o Fréquence de la toux enregistrée o Score de sévérité (questionnaire 0 à 3) pour évaluation CJS Corrélation entre l'outil de mesure et l'évaluation subjective		Score de la toux T180 Amélioration de la CSPL entre T90min-T0	Critère exploratoire (Plusieurs temps de mesures explorés)	P = 0,93 P = 0,019
Paul & al	Age 2 à 18 ans Toux < 3 semaines	Pathologie respiratoire chronique Asthme, pneumonie laryngite sinusite Prise récente d'antitussifs <8h avant coucher CYP2D6 (ISRS)	33	34	DEXTROMETHORPHANE dose selon l'âge	o Amélioration de la toux nocturne (hétéroquestionnaire Likert 7)	o Gravité de la toux o Qualité de sommeil de l'enfant o Qualité de sommeil parent échelle Likert o Effets secondaires (sommolence)	Amélioration du SCORE hétéroquestionnaire (figure 1 de l'article) à J2	Critère confirmatoire	P = 0,56
Yoder & al	Age 6 à 18 ans Toux < 3 S Sous-groupe population Paul	Pathologie respiratoire chronique Asthme, pneumonie laryngite sinusite Prise récente d'antitussifs <8h avant coucher CYP2D6 (ISRS)	12	13	DEXTROMETHORPHANE Adapté à l'âge (6-12 / 12-18)	o Amélioration de la toux nocturne (échelle des visages évalué par les enfants)	o Gravité de la toux (échelle des visages) o Composite (sévérité toux, sommeil, dérangement) o Effets indésirables	Amélioration du score EVA de la toux à J2 (DM vs P)	Critère exploratoire (Analyses supplémentaires prévues après randomisation)	P = 0,86

Tableau 1. Caractéristiques des essais selon PICO 1/3

	P I C O					Evaluation de la Toux				
	Population				Intervention	Outcome		Critère de Jugement	Nature du critère	Comparaison
	Inclusion	Exclusion	cod	Pbo		CJP	CJS			
Ramsay & al <i>Cross over</i>	Adulte fumeur 23 – 61 Ans Toux matinale chronique >3mois	Réponse au salbutamol en faveur d'un Asthme, BPCO	48	48	DEXTROMETORPHANE 30mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Réduction de la fréquence de la toux (questionnaire) le lendemain (J1) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fréquence de toux J2, J3, J4, J5 ○ Gravité de la toux ○ Expectoration ○ Toux nocturne ○ Seuil de toux à l'acide citrique 	Amélioration de la fréquence de la toux J1	Critère confirmatoire	Non disponible
Rühle & al <i>cross over</i>	Age 30 à 75 ans Toux >3mois d'étiologie diverse	Pas d'information	32	32	DEXTROMETHORPHANE 30mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Décomptes horaires du nombre de toux (mesures multiples sur deux nuits) ○ Hétéroquestionnaire de fréquence de la toux nocturne (échelle de Likert) à J1 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Score de sécurité ○ Effets secondaires 	Amélioration de la fréquence horaire de la toux nocturne	Critère exploratoire	Non disponible
Tukiainen & al	Adulte Toux < 3 mois	Toux > 3mois	36	38	DEXTROMETORPHANE 30mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Amélioration de la sévérité de la toux (échelle 0 à 3) des visages) de J0 à J3 pour la fréquence et sévérité la journée + la sévérité la nuit + la gêne respiratoire) ○ Expectoration (0 à 2) ○ Sputum quantity (0 à 3) ○ Effets secondaires (0 à 3) 		Amélioration de la toux nocturne	Critère exploratoire (de J0 à J3)	Non disponible
Taylor & al	Age 18 mois à 12 ans Toux nocturne <14J Cabinets pédiatriques hivernés	Pathologie voies respiratoires inférieures ATCD d'Asthme, fibrose, dysplasie Prise d'ATB ou BD durant étude	19	13	DEXTROMETHORPHANE selon age (2,5ml, 5ml)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Réduction de la toux nocturne (hétéroquestionnaire échelle likert 0 à 4). Différentes mesures chaque jour 	Score composite prenant compte toux, qualité sommeil, vomissements (0 à 9)	DM : Réduction du score de toux nocturne Codéine : Réduction du score de toux nocturne	Critère exploratoire (jour choisi)	P = 0,41 P = 0,70
CODEINE	P I C O					Evaluation de la Toux				
	Population				Intervention	Outcome		Critère de Jugement	Nature du critère	Comparaison
	Inclusion	Exclusion	cod	Pbo		CJP	CJS			
Eccles & al	Age 18 – 71A Toux non productive depuis 6 à 96h	Pathologie respiratoire chronique Asthme, BPCO Prise récente d'antitussifs <12h ou menthol < 3h Moins de 10 quintes dans les 30min	41	40	CODEINE 30mg/10ml 4 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fréquence moyenne de la toux ○ Sévérité de la toux (score 5 points) 		Sévérité de la toux (j) Aire sous la courbe pour 8 mesures du score de sévérité de toux	Critère exploratoire	P= 0,23
Freestone & al	Age 18 - 46 ans Toux et rhume <3semaines	ATCD Asthme, BPCO, maladie CV, endocrinienne, neurologique Prise menthol <1h Prise médicaments <24h Pression sonore < 70dB	48	34	PHOSPHATE DE CODEINE 50mg	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sévérité de la toux à T90 ○ CSPL T90, 2^e mesures ○ Fréquence T90, 2^e mesures 		Fréquence à T90	Critère confirmatoire. Plan d'analyse.	P = 0,89

Tableau 1. Caractéristiques des essais selon PICO 2/3

Smith & al	Adulte BPCO Toux chronique	Défaillance respiratoire ATCD RGO, Asthme Exacerbation BPCO <1mois Rhinite Fumeurs actifs Sat<92%	19	19	CODEINE 60mg matin et soir	<ul style="list-style-type: none"> ○ fréquence de la toux enregistrer au microphone diurne et nocturne ○ score subjectif de la toux diurne et nocturne ○ échelle visuelle analogue 		score subjectif de la toux diurne	Critère exploratoire	MD 0,1 p = 0,96
Sevelius & al 66	Hommes 55-76A caucasiens ayant toux chronique et emphysème pulmonaire	non détaillé	10	10	CODEINE 30mg gélule 10h, 14h, 18h	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fréquence moyenne de la toux (mesure sur 23h à l'aide d'un microphone) ○ Score Autoquestionnaire sur la fréquence, la qualité de la toux, et la réponse au traitement 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Volume et viscosité des crachats méthode Simon et harmon ○ CapacitéCV 	Réduction de la toux (j)	Critère exploratoire	Non disponible
Sevelius & al 71	Age 55 76 ans Hommes caucasiens Ayant toux chronique et emphysème pulmonaire	non détaillé	12	12	CODEINE 30mg gélule	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fréquence moyenne de la toux (mesure horaire à l'aide d'un microphone) ○ Score Autoquestionnaire sur la fréquence de la toux (horaire) ○ Volume et viscosité des crachats méthode Simon et harmon ○ Effets indésirables 		○ Réduction de la toux (j)	Critère exploratoire	Non disponible
Taylor & al	Age 18 mois à 12 ans Toux nocturne <14J Cabinets pédiatriques hivers	Pathologie voies respiratoires inférieures ATCD d'Asthme, fibrose, dysplasie Prise d'ATB ou BD durant étude	17	13	DEXTROMETHORPHANE selon age (2,5ml, 5ml)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Réduction de la toux nocturne (hétéroquestionnaire echelle likert 0 à 4). Différentes mesures chaque jour ○ Score composite (toux, qualité sommeil, vomissements) 		○ Codéine : Réduction du score de toux nocturne	Critère exploratoire	P 0,7
Woodcock & al	Age 18 à 65 ans Toux 14 à 90 jours	maladie pulmonaire active maladies systémiques fumeur actif ou >10 PA femmes enceintes, allaitantes prise IEC ou opiacés,	34	30	CODEINE 30mg matin, soir	<ul style="list-style-type: none"> ○ Score subjectif de gravité (0 à 3) ○ Amélioration moyenne des scores (SCH vs placebo) (codeine vs placebo) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Somnolence (échelle 0 à 7) ○ Autres effets secondaires ○ Surveillance de la toux 	Codéine : Réduction du score de toux nocturne	Critère exploratoire	P 0,7
							Codéine vs placebo	P = 0,07		

Tableau 1. Caractéristiques des essais selon PICO 3/3

DXM	JP	Dextrométhorphane	Placebo	Résultats	
Bhatt & al	Moyenne du score de toux à J3	1,33 (SD = 0,47)	1,35 (SD = 0,62)	Confirmatoire	P = 0,914
Korppi & al	Moyenne des scores de symptômes à J3	0,6 (SD = 0,48)	0,76 (SD = 0,62)	Exploratoire	P = ND
Lee & al	Score subjectif à T180min	MD 1 (SD = 0,5)	MD 1,5 (SD = 1)	Exploratoire	P = 0,93
Paul & al	Amélioration du score de toux N2 versus N1	MD 1,97 (SD non dispo)	MD 2,24 (SD non dispo)	Confirmatoire	P = 0,56
Yoder & al	Amélioration du score EVA à J2	MD 1,75 (SD non dispo)	MD 1,38 (SD non dispo)	Exploratoire	P = 0,85
Ramsay & al	Amélioration score de fréquence de la toux à J1	Pas de donnée	Pas de donnée	Confirmatoire	P = ND
Ruhle & al	Amélioration de la fréquence horaire de la toux nocturne Questionnaire score Likert	Pas de donnée chiffrée	Pas de donnée chiffrée	Exploratoire	P = ND
Tukiainen & al	Moyenne des scores subjectifs de la toux durant J3	1,28 (SD = 0,12)	1,15 (SD = 0,1)	Exploratoire	P = ND
Taylor & al	Diminution du score de toux nocturne J3 dextro/placebo	2,1 (SD non dispo)	2,2 (SD non dispo)	Exploratoire	P = 0,97
CODEINE	CJP	Codeine	Placebo	Résultats	
Taylor & al	Diminution du score de toux nocturne J3 codéine/placebo	2,2 (SD non dispo)	2,2 (SD non dispo)	Exploratoire	P = 0,52
Eccles & al	Somme des 8 mesures du score de gravité de la toux (échelle 5points)	MD 17,2 (SD = 6,3) IC 95 (5,7;29)	MD 18,8 (SD 5,9) IC 95 (5 ;31)	Exploratoire	P = 0,23
Freestone & al	Score subjectif T90min	MD 1	MD 1	Exploratoire	P = 0,8020
Smith & al	Score subjectif de toux diurne J1	2,8 (SD = 1)	2,7 (SD = 0,6)	Exploratoire	P = 0,96
Sevelius & al 66	Compte du nombre de toux enregistré sur 23H J1	ND	ND	Exploratoire	P = ND
Sevelius & al 71	Réduction du nombre de toux enregistré entre J1 et J2	56%	ND	Exploratoire	P = 0,004
Woodcock & al	Différence de moyenne de score de sévérité avant et après traitement	-0,72 (-33,2%)	-0,49 (-19,7%)	Exploratoire	P = 0,07

Tableau 2. Critères de jugement principal des essais

MD : Différence de moyenne
 ND : non disponible
 RR : Risque relatif
 S : Semaine
 SD : Ecart-type

HR : Hazard ratio
 IC95 : Intervalle de confiance à 95%
 J : Jour

Tableau 3. Risque de biais des essais « dextrométhorpane » selon le RoB2

Essais	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
<i>Bhatt & al</i>						
<i>Korppi & al</i>						
<i>Lee & al</i>						
<i>Paul & al</i>						
<i>Yoder & al</i>						
<i>Ramsay & al</i>						
<i>Rühle & al</i>						
<i>Tukianen & al</i>						
<i>Taylor & al</i>						

D1 : Randomization process

D2 : Deviations from the intended interventions

D3 : Missing outcome data

D4 : Measurement of the outcome

D5 : Selection of the reported result

Tableau 4. Risque de biais des essais « codéine » selon le RoB2

Essais	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
<i>Eccles & al</i>						
<i>Freestone & al</i>						
<i>Sevelius 66 & al</i>						
<i>Sevelius & al</i>						
<i>Woodcock & al</i>						
<i>Smith & al</i>						
<i>Taylor & al</i>						

D1 : Randomization process

D2 : Deviations from the intended interventions

D3 : Missing outcome data

D4 : Measurement of the outcome

D5 : Selection of the reported result

Low Risk

Some Concerns

High Risk

Figures Forest plot 1 à 5

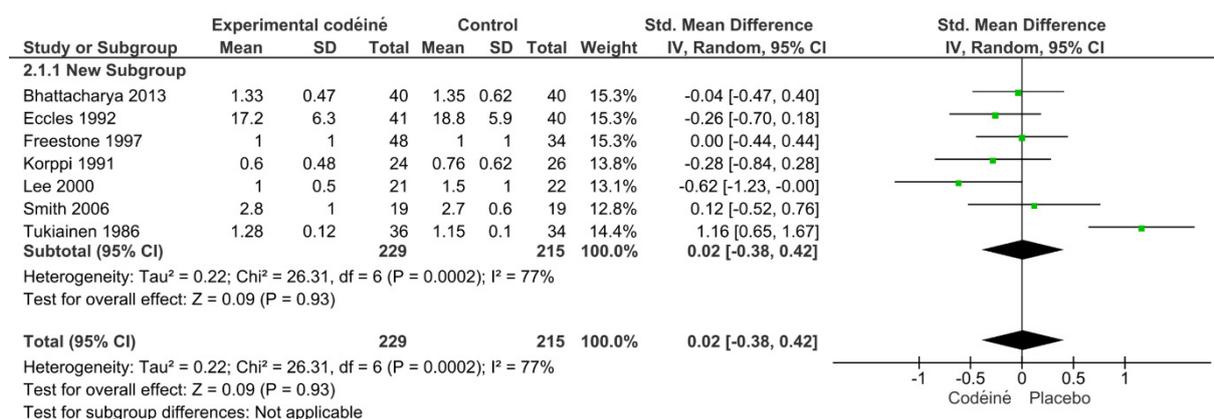


figure forestplot 1 : sévérité de la toux après traitement codéiné.

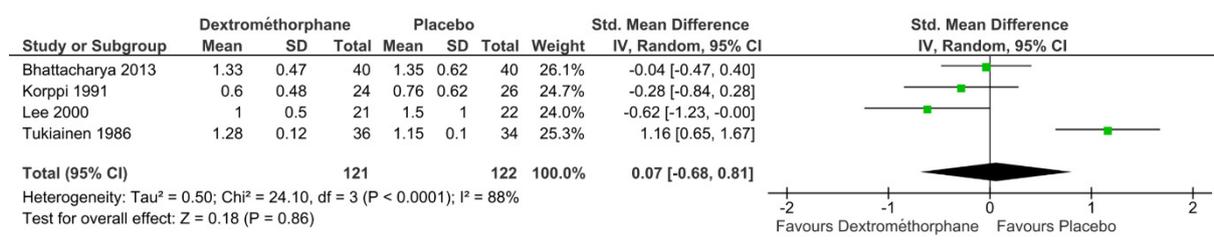


figure forestplot 2 : sévérité de la toux après traitement par dextrométhorphane. GRADE.

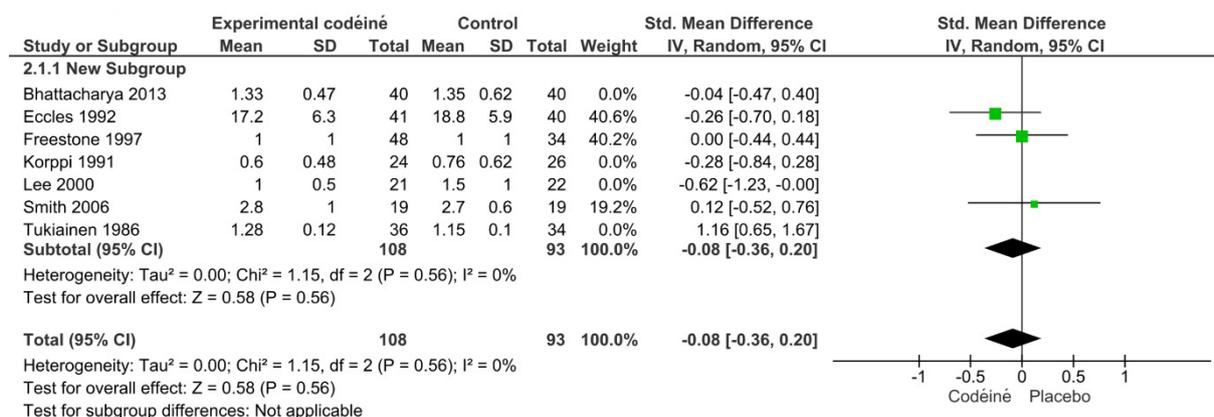


figure forestplot 3 : sévérité de la toux après traitement par codéine. GRADE.

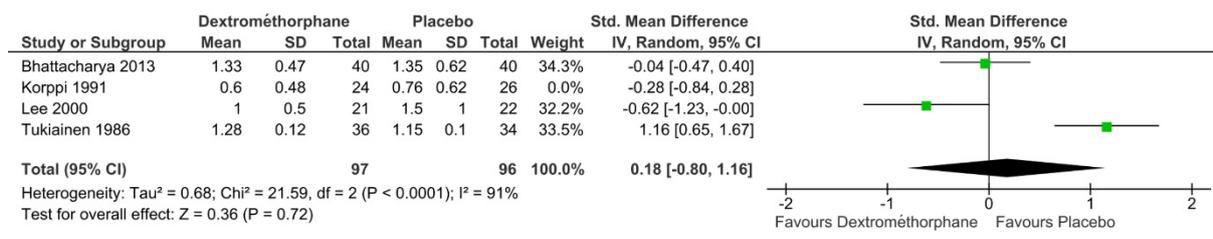


figure forestplot 4 : sévérité de la toux après traitement par dextromethorphan. REB.

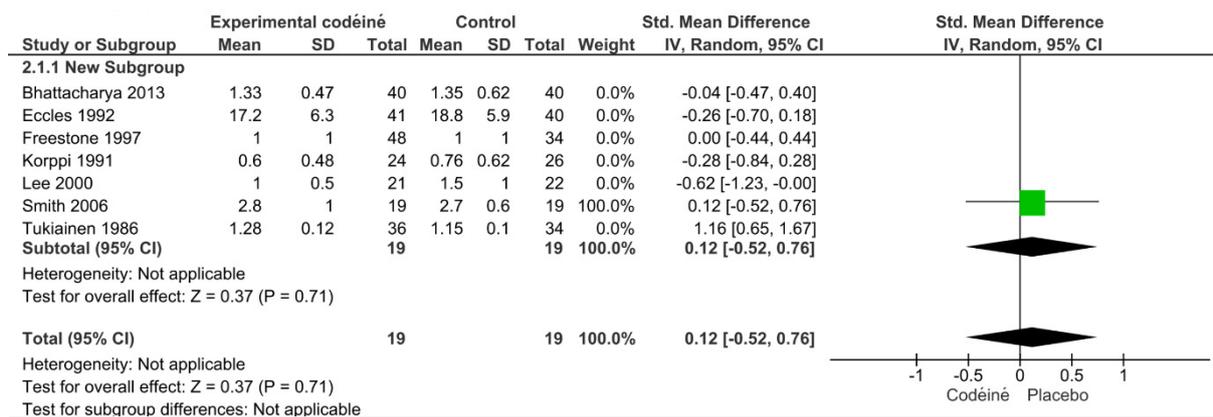


figure forestplot 5 : sévérité de la toux après traitement par codéine. REB.

Bibliographie

1. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom: A Consensus Panel Report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998 ;114(2, Supplement):133S-181S.
2. Guilleminault L, Brouquières D, Didier A. De la toux aiguë à la toux chronique chez l'adulte : mise au point sur un motif de consultation fréquent. *Presse Médicale* 2019;48(4):353-64.
3. Guilleminault L, Demoulin-Alexikova S, De Gabory L, Bruley Des Varannes S, Brouquières D, Balaguer M, et al. Recommandations de prise en charge de la toux chronique de l'adulte. *Revue des Maladies Respiratoires* 2023 ;40(5):432-52.
4. Letrilliart L, Supper I, Schuers M, Darmon D, Boulet P, Favre M, et al. ECOGEN : étude des Éléments de la CONsultation en médecine GENérale. *exercer* 2014;114:148-57.
5. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of Chronic Cough on Quality of Life. *Archives of Internal Medicine* 1998 ;158(15):1657-61.
6. Les médicaments de la toux. *Dictionnaire Vidal*. 77e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2001, 2343 et 256 p.
7. Ameli.fr. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville - [cité 12 janvier 2024]. Disponible: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville/medic-am-mensuel-2022.php>.
8. Cass LJ, Frederik WS. Evaluation of a New Antitussive Agent. *N Engl J Med* 1953 ;249(4):132-6.
9. Cass LJ, Frederik WS, Andosca JB. Quantitative comparison of dextromethorphan hydrobromide and codeine. *Am J Med Sci* 1954;227(3):291-6.
10. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983;11(2):92-100.
11. Ruhle K, Criscuolo D, Dieterich H, Kohler D, Riedel G. Objective evaluation of dextromethorphan and glaucine as antitussive agents. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1984 ;17(5):521-4.
12. Grattan TJ, Marshall AE, Higgins KS, Morice AH. The effect of inhaled and oral dextromethorphan on citric acid induced cough in man. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(3):261-3.
13. Maëva M. Efficacité des antitussifs codeines versus placebo dans le traitement symptomatique de la toux en soins primaires une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés. [Thèse de doctorat]. Lyon, France : université clude bernard lyon 1 ; 2018
14. Bhattacharya M, Joshi N, Yadav S. To compare the effect of dextromethorphan, promethazine and placebo on nocturnal cough in children aged 1-12 y with upper respiratory infections: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr* 2013;80(11):891-5.
15. Eccles R, Morris S, Jawad M. Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 1992;17(3):175-180.
16. Freestone C, Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated

with common cold. *Journal of pharmacy and pharmacology* 1997;49(10):1045-1049.

17. Korppi M, Laurikainen K, Pietikäinen M, Silvasti M. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatr Scand.* oct 1991;80(10):969-71.
18. Lee PCL, Jawad MSM, Eccles R. Antitussive Efficacy of Dextromethorphan in Cough Associated with Acute Upper Respiratory Tract Infection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2000 ;52(9):1137-42.
19. Smith J, Owen E, Earis J, Woodcock A. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2006;117(4):831-835.
20. Tukiainen H, Karttunen P, Silvasti M, Flygare U, Korhonen R, Korhonen T, et al. The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-beta 2-sympathomimetic combination. *European journal of respiratory diseases.* 1986;69(2):95-99.
21. Zaugg V, Savoldelli V, Sabatier B, Durieux P. Améliorer les pratiques et l'organisation des soins : méthodologie des études d'interventions. *Santé Publique.* 2014 ;26(4):519-29.
22. Boussageon R, Blanchard C, Charuel E & al. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Therapies* 2022;728:13.
23. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336(7653):1106-10.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
25. Paul I, Yoder K, Crowell K, Shaffer M, McMillan H, Carlson L, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics* 2004;114(1):e85-90.
26. Ramsay J, Wright C, Thompson R, Hull D, Morice A. Assessment of antitussive efficacy of dextromethorphan in smoking related cough: objective vs. subjective measures. *British journal of clinical pharmacology* 2008;65(5):737-741.
27. Sevelius H, Colmore J. Objective assessment of antitussive agents in patients with chronic cough. *Journal of new drugs* 1966;6(4):216-223.
28. Sevelius H, McCoy J, Colmore J. Dose response to codeine in patients with chronic cough. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1971;12(3):449-455.
29. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993;122(5 Pt 1):799-802.
30. Woodcock A, McLeod RL, Sadeh J, Smith JA. The efficacy of a NOP1 agonist (SCH486757) in subacute cough. *Lung* 2010;188 Suppl 1:S47-52.
31. Yoder KE, Shaffer ML, La Tournous SJ, Paul IM. Child Assessment of Dextromethorphan, Diphenhydramine, and Placebo for Nocturnal Cough Due to Upper Respiratory Infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45(7):633-40.

32. Freestone C, Eccles R, Morris S, Jawad M. Assessment of the antitussive efficacy of codeine using cough sound pressure levels as a means of measuring cough. *Pulmonary pharmacology* 1996;9(5-6):365.
33. Yoder K, Shaffer M, La Tournous S, Paul I. Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. *Clinical pediatrics* 2006;45(7):633-640.
34. Woodcock A, McLeod RL, Sadeh J, Smith JA. The efficacy of a NOP1 agonist (SCH486757) in subacute cough. *Lung* 2010;188 Suppl 1:S47-52.
35. Sevelius H, Colmore J. Objective assessment of antitussive agents in patients with chronic cough. *Journal of new drugs* 1966;6(4):216-223.
36. Grassi C, Morandini GC. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1976;09(5-6):393-6.
37. Jackson IM, Barnes J, Cooksey P. Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *J Int Med Res* 1984;12(3):198-206.
38. Albrecht H, Vernon M, Solomon G. Patient-reported outcomes to assess the efficacy of extended-release guaifenesin for the treatment of acute respiratory tract infection symptoms. *Respir Res* 2012;13(1):118.
39. Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, Marsico S, Todisco T, Del Vita M. Role of Bromhexine in Exacerbations of Bronchiectasis. *Respiration* 1991;58(3-4):117-21.
40. Matthys H, De Mey C, Carls C, Ryś A, Geib A, Wittig T. Efficacy and Tolerability of Myrtol Standardized in Acute Bronchitis. *Arzneimittelforschung*. 2011;50(08):700-11.
41. Principi N, Zavattini G, Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986;6(5):369-72.
42. Aliyali M, Poorhasan Amiri A, Sharifpoor A, Zalli F. Effects of N-acetylcysteine on asthma exacerbation. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9(2):103-9.
43. Dabirmoghaddam P, Amali A, Motiee Langroudi M, Samavati Fard MR, Hejazi M, Sharifian Razavi M. The effect of N-acetyl cysteine on laryngopharyngeal reflux. *Acta Med Iran* 2013;51(11):757-64.
44. Zuin R, Palamidese A, Negrin R, Catozzo L, Scarda A, Balbinot M. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Investig* 2005;25(6):401-8.
45. Kale SB, Patil AB, Kale A. Effects of administration of oral n-acetylcysteine on oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients in rural population. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 2016;5(3):775-81.
46. Mitchell EA, Elliott RB. Controlled trial of oral N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Aust Paediatr J* 1982;18(1):40-2.
47. Sergysels R, Art G. A double-masked, placebo-controlled polysomnographic study of the antitussive effects of helcidine. *Current Therapeutic Research* 2001;62(1):35-47.
48. Germouty J, Jirou-Najou JL. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. Clinical trial in 120 patients at two different doses. *Respiration* 1987;51 Suppl 1:37-41.
49. Ericsson CH, Juhasz J, Jönsson E, Mossberg B. Ambroxol and Simple Chronic Bronchitis.

Effects on Subjective Symptoms and Ventilatory Function: Effects on Subjective Symptoms and Ventilatory Function. *Respiration* 2009;51(Suppl. 1):33-6.

50. Lee P, Jawad M, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *Journal of pharmacy and pharmacology* 2000;52(9):1137-1142.
51. Yancy WS, McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kemper AR, Goode A, et al. Efficacy and Tolerability of Treatments for Chronic Cough. *Chest* 2013;144(6):1827-38.
52. Del donno M, Aversa C. Efficacy and safety of moguisteine in comparison with dextromethorphan in patients with persistent cough. *Drug Investigation* 1994;7(2): 93-100.
53. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006088.
54. Mathew JL. Cough syrups--do they work in acute cough? *Indian Pediatr*2009;46(8):703-6.
55. Gardiner SJ, Chang AB, Marchant JM, Petsky HL. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ;2016(7):CD011914.
57. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
58. Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD007094.
59. Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, Duda LM, King TS. Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*2014;168(12):1107-13.

Annexes

Annexe 1 : Article à soumettre à Exercer

Efficacité du dextrométhorphan dans la toux : revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais contrôlés randomisés

Efficacy of dextromethorphan in cough: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Margaux Ferrier (1), Clara Blanchard (2), Estelle Dubois (2), Hélène Vaillant-Roussel (3,4), Rémy Bousageon (1,5)

Affiliations

1 Collège universitaire de médecine générale, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

2 Département de médecine générale, Université de Poitiers, Poitiers, France

3 Département de médecine générale, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

4 UPU ACCePPT, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

5 Laboratoire de Biologie et Biométrie Évolutive (LBBE) – Équipe « Modélisation des Effets Thérapeutiques » (EMET), UMR 5558, Université Claude Bernard Lyon 1 – CNRS, Lyon, France

Auteur correspondant:

Margaux Ferrier : Margaux.ferrier@hotmail.fr

Abstract (anglais):

Background: Cough is a natural mechanism to protect the respiratory tract. Although it typically resolves spontaneously within a few weeks, it is the most common functional symptom among reasons for general medical consultations. Dextromethorphan is the most reimbursed molecule in France among those authorized for marketing in the symptomatic treatment of cough.

Objective: The aim of this study was to assess the efficacy of dextromethorphan in cough.

Methods: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials according to the *Rebuild the Evidence Base* (REB) protocol. The protocol for this synthesis has been registered under the number PROSPERO CRD42023373868. We included RCTs comparing dextromethorphan vs. placebo in cough. We searched the following databases and registers to identify studies: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and ClinicalTrials.gov.

Results: Three RCTs were at low risk of bias. The quantitative meta-analysis shows a lack of significant efficacy of dextromethorphan versus placebo. Only one trial was conclusive. Additionally, this meta-analysis adheres to the REB protocol and concludes an absence of evidence for the effectiveness of dextromethorphan in cough.

Conclusion: There is no evidence of clinical efficacy of dextromethorphan in cough.

Résumé (français) :

Contexte : La toux est un mécanisme naturel de protection des voies respiratoires. Bien qu'elle soit généralement spontanément résolutive en quelques semaines, elle est le signe fonctionnel le plus fréquent parmi les motifs de consultation de médecine générale. Le dextrométhorphan est la molécule la plus remboursée en France parmi celles ayant une autorisation de mise sur le marché dans le traitement symptomatique de la toux.

Objectif(s) : L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du dextrométhorphan dans la toux.

Méthode : Revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais contrôlés randomisés (ECR) selon le protocole *Rebuild the Evidence Base* (REB). Le protocole a été enregistré en amont sur prospero sous le numéro CRD42023373868 Les essais cliniques comparant l'efficacité du dextrométhorphan *versus* placebo dans la toux ont été recherchés. Les recherches ont été menées sur bases de données (Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials) et ClinicalTrials.gov).

Résultat : Trois ECR étaient à faible risque de biais. La méta-analyse quantitative montre une absence d'efficacité significative du dextrométhorphan *versus* placebo. Un seul était concluant. Aussi, cette méta-analyse suit le protocole REB et concluant à une absence de preuve d'efficacité du dextrométhorphan.

Conclusion : Cette revue systématique de la littérature conclut à l'absence de preuve d'efficacité du dextrométhorphan dans la toux selon la méthode REB.

Mots-clés MeSH (anglais) : evidence-based medicine, cough, antitussive agents, dextrométhorphan, systematic review

Mots-clés MeSH (français) : médecine factuelle, toux, antitussifs, dextrométhorphan, revue systématique

Introduction

La toux est le principal motif de consultation de médecine générale, 4,8% des consultations en France¹ et 1,5% des consultations aux Etats-Unis². Les médicaments autorisés dans le traitement symptomatique de la toux sont des dérivés de l'opium (codéine, pholcodine et dextrométhorphan, par exemple), des antihistaminiques (oxomémazine, prométhazine et diphénhydramine, par exemple) et d'autres antitussifs (hélécidine et oxéladine, par exemple).

Le dextrométhorphan est une molécule antitussive opiacé. Commercialisée sous le nom « Tussidane® » depuis 2003, « Pulmodexane » ou encore « Dextrométhorphan » ; la Haute Autorité de santé (HAS) leur attribue un service médical rendu modéré. Les sirops et solutions buvables composés de dextrométhorphan sont remboursés

par l'assurance maladie à hauteur de 30%. En 2022, 3 793 398 boîtes de spécialités à base de dextrométhorphan ont été délivrées par le réseau officinal de ville (base de remboursement : 6 835 911 euros). Le montant des remboursements de ces spécialités par l'ensemble des régimes d'assurance maladie s'élève à 2 252 270 euros (prise en charge à 100% : 269 642 euros ; prise en charge non-100% : 1 982 627 euros).³.

Une revue de littérature suggérait une efficacité favorable du dextrométhorphan *versus* placebo chez les adultes.⁴ Cependant, 4 essais inclus sur les 5 ne respectaient pas les critères REB⁵⁻⁸.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du dextrométhorphan dans la toux par la méthode REB.

Méthode

Revue systématique de la littérature avec méta-analyse d'essais contrôlés randomisés à faible risque de biais, dans le cadre du projet *Rebuild the Evidence Base (REB)*⁹. Le protocole a été enregistré *a priori* sur PROSPERO sous le numéro CRD42023373868. Cette étude n'a fait l'objet d'aucun financement. La revue systématique de la littérature a été conduite en suivant les lignes directrices PRISMA 2020^{10,11} le 8 décembre 2022, avec mise à jour le 8 mai 2023.

Critères d'éligibilité

Les essais contrôlés randomisés (ECR) testant la supériorité du dextrométhorphan par rapport à un placebo dans la toux, quelle que soit la population d'étude et quelle que soit la cause de la toux, ont été inclus (Tableau I).

Patients	Tout patient souffrant de toux, toutes causes confondues
Intervention	Dextrométhorphan
Comparateur	Placebo
Résultats	Soulagement de la toux (résolution ou diminution)

Tableau I : Critères PICO de la question de recherche

Les critères de jugement étaient des critères pertinents cliniquement : soulagement de la toux (subjectif ou objectif), durée de la toux, répercussion sur le sommeil, qualité de vie, événement indésirable (nombre et nature des événements indésirables).

Les essais dont les données n'étaient pas disponibles n'ont pas été inclus.

Sources d'information

Les bases Medline, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) ont été interrogées sans restriction de date de publication. Les essais en anglais ou en français ont été inclus. Les études en cours ou non publiées ont été recherchées sur le portail ClinicalTrials.gov.

Des revues systématiques de la *Cochrane Collaboration* sur le même sujet ont été recherchées afin d'identifier d'autres études éligibles. Les essais inclus dans les méta-analyses recensées et absents des bases de données ont été inclus lorsqu'ils remplissaient les critères d'éligibilité.

Equations de recherche

Pour la base Medline via PubMed, les termes MeSH et les termes en texte libre ont été combinés pour identifier les articles pertinents. Les équations de recherche pour les autres bases de données et les registres ont été dérivées de l'équation retenue pour Medline (Tableau II).

Medline	((dextromethorphan[Title/Abstract]) OR (codeine[Title/Abstract]) OR (pholcodine[Title/Abstract])) AND (cough[Title/Abstract]) AND (controlled trial[Title/Abstract])
CENTRAL	dextromethorphan in Title Abstract Keyword OR codeine in Title Abstract Keyword OR pholcodine in Title Abstract Keyword AND cough in Title Abstract Keyword

Tableau II : Equations de recherche par base de données

Processus de sélection

Deux investigateurs (MF et RB) ont évalué indépendamment les titres, les résumés et les textes complets pour en vérifier l'éligibilité.

Collecte des données

Les données suivantes ont été collectées :

- caractéristiques générales de l'étude : nom de l'auteur, année de publication, nombre total de patients randomisés, nombre de groupes de traitement, durée de suivi, phase de l'étude, source de financement, numéro de registre de l'essai, pays impliqués, nombre de sites investigateurs
- caractéristiques des patients : genre, âge, cause de la toux

- intervention : traitement de base, détails des groupes d'intervention et témoin (dénomination commune internationale, durée de traitement, témoin), traitements concomitants tout au long de l'étude
- comparateur : placebo
- résultats : résultats principaux et secondaires définis dans chaque étude ou protocole, nombre d'événements et de patients inclus pour les analyses dans chaque groupe, résultats ajustés le cas échéant

En cas de données manquantes, les auteurs des études étaient contactés par tout moyen, notamment par courrier électronique.

Analyse de biais

Pour chaque étude éligible, le risque de biais était évalué au moyen de l'outil *Risk of Bias 2* (RoB 2) de la *Cochrane Collaboration*¹².

Le risque de biais dus aux déviations par rapport aux interventions prévues ou au plan d'analyse statistique était analysé en référence au protocole de l'étude ou, en l'absence de protocole, en référence au paragraphe « Méthode » de l'article publié. En cas d'analyses statistiques multiples, les méthodes d'ajustement du risque alpha étaient vérifiées. Si le contrôle du risque d'erreur de type I n'était pas prévu au protocole, le résultat de l'étude était considéré comme exploratoire.

Un ECR était considéré comme concluant si les deux critères suivants étaient validés :

- faible risque global de biais,
- résultats statistiquement significatifs sur les critères définis *a priori* et après prise en compte du risque alpha et de la multiplicité des tests (résultats confirmatoires).

Les essais cliniques à risque de biais intermédiaire ou élevé n'étaient pas inclus dans la synthèse quantitative dans le cadre du protocole REB.

Méta-analyse

La méta-analyse selon le protocole REB incluait les essais cliniques comparatifs de bonne qualité méthodologique à faible risque de biais.

Pour chaque population et pour chaque résultat, la méthode REB concluait :

- soit « preuve solide » : résultats ayant peu de chances d’être réfuté,
- soit « résultat probant à confirmer » : résultats convaincants, mais devant être confirmés par un ECR concluant, c’est-à-dire sans risque global de biais portant sur le même critère de jugement, afin d’atteindre le niveau de preuve solide,
- soit « signal à confirmer » : résultats prometteurs devant être confirmés par un ECR concluant, c’est-à-dire sans risque global de biais portant sur le même critère de jugement,
- soit « absence de preuve ».

Plusieurs étapes permettent de déterminer le niveau de preuve (Annexe 1).

Résultats

Revue de la littérature

Le diagramme de flux résumant la sélection des études est présenté (figure 1).

Identification et sélection de rapports par la consultation des bases de données et des registres

Cent vingt-sept articles ont été identifiés par consultation des bases de données et un par consultation des revues systématiques sur le même sujet¹³. Après retrait de 15 doublons, 113 articles ont été analysés.

Quatre-vingt-neuf articles ont été exclus à la lecture de leurs titres et résumés (toux non étudiée, molécule non étudié, absence d’ECR, absence de placebo, absence de double insu, article sur la pholcodine).

Quinze articles ont été obtenus et lus en intégralité. Neuf essais évaluaient le dextrométhorphanne comme principe actif.^{8,13-20}

Méta-analyse

Trois études ont été incluses au regard des critères du protocole REB.^{14,15,20} Une seule était confirmatoire.¹⁴ La méta-analyse des 3 essais à bas risque de biais montre une SMD = -0,04 ; IC95 (-0,47 ; 0,40) ; p = 0,91. Le résultat est non significatif (Figure forest plot). D’après la méthode REB, la présence d’un seul ECR de confirmation dont les résultats sont non positifs avec une forte hétérogénéité conclut à une absence de preuve. (Tableau III).

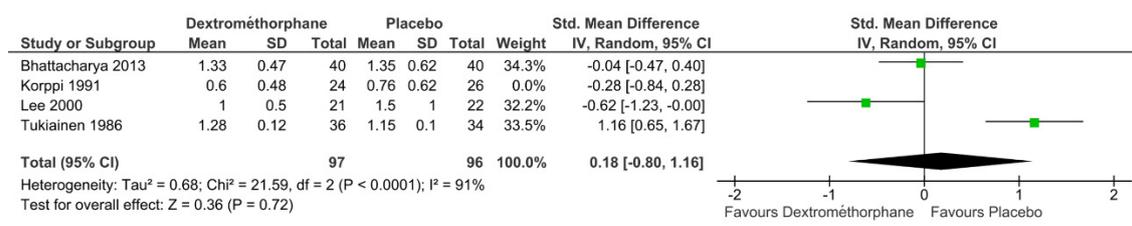
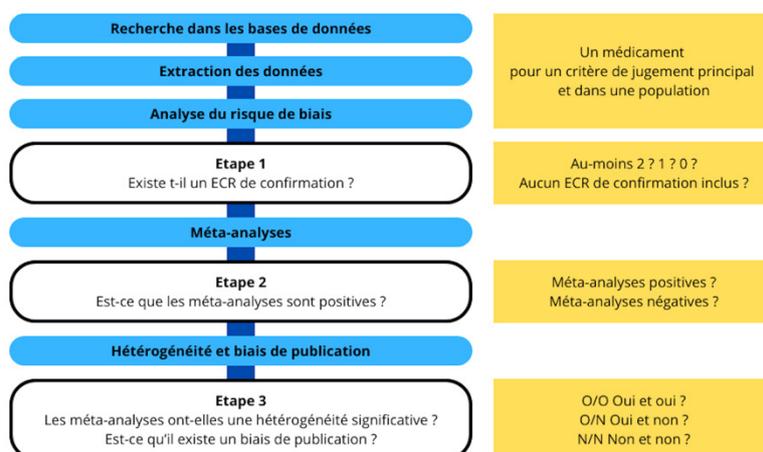


figure forestplot : sévérité de la toux après traitement dextromethorphanne. REB.



Etape 1	Au moins 2 ECR de confirmation					Un seul ECR de confirmation					Aucun ECR de confirmation		0 ECR inclus	
	Positifs			Non positifs		Positif			Non positif		Positif	Non positif		
Etape 2	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Etape 3	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Preuve à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

Tableau III : Évaluation de l'efficacité du dextrométhorphan dans la toux selon le protocole REB

Pour l'analyse de sensibilité nous avons inclus l'essai Korppi *et al.* classé « quelques inquiétudes » en raison des 3 perdus de vue.¹³ Elle ne modifie pas le résultat et ne montre pas de différence d'effet significatif entre le dextrométhorphan et le placebo : SMD = 1,18 ; IC95 (-0,68 ; 0,81) (Forest plot 4bis).

Discussion

Résultat principal

Le résultat principal de cette étude est l'absence de preuve d'efficacité du dextrométhorphan dans la toux, selon la méthode REB.

Forces et limites

La principale limite de ce travail est le faible nombre d'études et d'effectif inclus dans l'analyse. De plus, aucune analyse en sous-groupe n'a pu être réalisée en raison d'un manque de données disponibles.

Ce travail fait une évaluation rigoureuse des risques de biais des articles, et les résultats reposent sur quatre ECR de bonne qualité.^{13-15,20}

Comparaison à la littérature

Effet placebo des antitussifs

Une étude par Paul *et al* s'est intéressée à l'effet placebo dans la toux : l'ECR comparant le sirop d'agave à un placebo et à l'absence de traitement chez des enfants montre une diminution significative de la fréquence de la toux après le recours au sirop d'agave ($p=0,03$) ou au le placebo ($p=0,048$) en comparaison à l'absence de traitement et retrouve une amélioration perçue des symptômes de l'enfant recevant le placebo ou le nectar d'agave, significative par rapport à l'absence de traitement²¹. Ces résultats suggèrent que la perception de l'efficacité d'un sirop antitussif à base de dextrométhorphan par les patients pourrait être influencée par l'effet placebo.

Eccles propose différentes hypothèses à propos de l'effet antitussif des substances sucrées : au travers du réflexe de salivation ou par la stimulation de la sécrétion de mucus dans les voies aériennes et estime que 85% de l'efficacité des antitussifs peut être expliquée par l'effet placebo²².

Eccles considère cet effet placebo comme une opportunité pour les chercheurs : il permettrait de mettre au point des sirops efficaces contre la toux sans recours à des substances pharmacologiquement actives²³.

Profil de sécurité des antitussifs : efficacité et tolérance

Ce travail n'a pu étudier la fréquence des effets indésirables documentés, par manque de données exploitables des ECR. Les effets indésirables rapportés sont : vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation et réactions allergiques à type d'éruption prurigineuse, urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement, bronchospasme. L'Afssaps avait mis en garde sur l'usage détourné des spécialités à base de dextrométhorphan. Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes. Ainsi, entre 2003 et 2008, 12 cas d'usage détourné ont été signalés, dont un décès, avec une moyenne d'âge de 30,5 ans (11-36 ans). Entre 2009 et 2013, 39 cas ont été signalés, avec une moyenne d'âge de 21,4 ans (11-49 ans).²⁴

Conclusion

Il n'y a pas de preuve d'efficacité clinique du dextrométhorphan dans la toux. Cette molécule est pourtant détentrice d'un SMR modéré et bénéficie d'un taux de remboursement de 30% par l'assurance maladie. La vente des spécialités à base de dextrométhorphan par les pharmacies de ville représente un budget conséquent de la santé sans toutefois avoir fait la preuve de sa supériorité par rapport à un placebo. Un nouvel essai clinique de bonne qualité méthodologique serait utile à une réévaluation juste du rapport bénéfice-risque de cette molécule en soins primaires, dont les effets indésirables sont documentés. Dans l'intervalle, les patients devraient recevoir une information claire quant à l'absence de preuve scientifique du dextrométhorphan dans la toux.

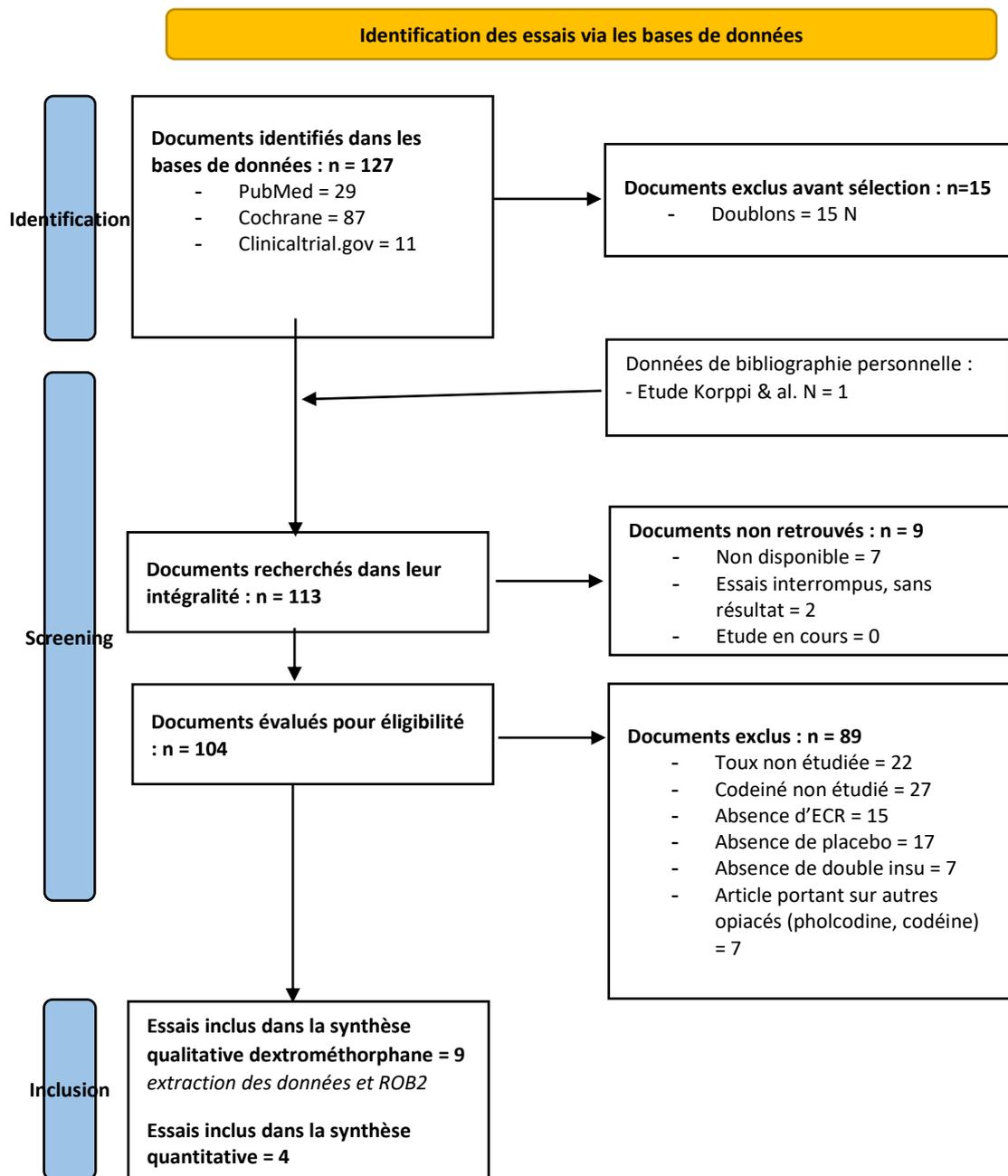


Fig. 1 : Diagramme de flux de la revue systématique de la littérature

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt en ce qui concerne le sujet de cet article.

Références

1. Letrilliart L, Supper I, Schuers M, et al. ECOGEN: étude des éléments de la consultation en médecine générale. *exercer* 2014;25:148-57.
2. Santo L, Kang K. National Ambulatory Medical Care Survey: 2019 National Summary Tables. National Center for Health Statistics, 201941.
3. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2023 (série labellisée) | L'Assurance Maladie. 2023
4. Yancy WS, McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kemper AR, Goode A, et al. Efficacy and Tolerability of Treatments for Chronic Cough. *Chest*. 2013;144(6):1827-38.

5. Cass LJ, Frederik WS, Andosca JB. Quantitative comparison of dextromethorphan hydrobromide and codeine. *Am J Med Sci.* mars 1954;227(3):291-6.
6. Cass LJ, Frederik WS. Evaluation of a new antitussive agent. *N Engl J Med.* 1953;249(4):132-6.
7. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res.* 1983;11(2):92-100.
8. Ramsay J, Wright C, Thompson R, Hull D, Morice A. Assessment of antitussive efficacy of dextromethorphan in smoking related cough: objective vs. subjective measures. *British journal of clinical pharmacology.* 2008;65(5):737-741.
9. Boussageon R, Blanchard C, Charuel E, Menini T, Pereira B, Naudet F, et al. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Therapie.* 2023;78(4):353-65.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 mars 2021 ;372:n71.
11. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue.* 2015;15(157):39-44.
12. RoB 2: un outil révisé pour évaluer le risque de biais dans les essais randomisés.
13. Korppi M, Laurikainen K, Pietikäinen M, Silvasti M. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatr Scand.* oct 1991;80(10):969-71.
14. Bhattacharya M, Joshi N, Yadav S. To compare the effect of dextromethorphan, promethazine and placebo on nocturnal cough in children aged 1-12 y with upper respiratory infections: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2013;80(11):891-5.
15. Lee PCL, Jawad MSM, Eccles R. Antitussive Efficacy of Dextromethorphan in Cough Associated with Acute Upper Respiratory Tract Infection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2000 ;52(9):1137-42.
16. Paul I, Yoder K, Crowell K, Shaffer M, McMillan H, Carlson L, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics.* 2004;114(1):e85-90.
17. Yoder KE, Shaffer ML, La Tournous SJ, Paul IM. Child Assessment of Dextromethorphan, Diphenhydramine, and Placebo for Nocturnal Cough Due to Upper Respiratory Infection. *Clin Pediatr.* 2006;45(7):633-40.
18. Ruhle K, Criscuolo D, Dieterich H, Kohler D, Riedel G. Objective evaluation of dextromethorphan and glaucine as antitussive agents. *British Journal of Clinical Pharmacology.* mai 1984;17(5):521-4.
19. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr.* 1993;122(5 Pt 1):799-802.
20. Tukiainen H, Karttunen P, Silvasti M, Flygare U, Korhonen R, Korhonen T, et al. The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-beta 2-sympathomimetic combination. *European journal of respiratory diseases.* 1986;69(2):95-99.
21. Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, Duda LM, King TS. Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* déc 2014;168(12):1107-13.
22. Eccles R. Importance of Placebo Effect in Cough Clinical Trials. *Lung.* janv 2010;188(S1):53-61.
23. Eccles R. The Powerful Placebo Effect in Cough: Relevance to Treatment and Clinical Trials. *Lung.* 2020 ;198(1):13.

24. Afssaps. Mise en garde sur l'usage détourné des spécialités à base de dextrométhorphanes chez les adolescents. Avril 2012.

Annexe 2 : Analyse qualitative et résumé des essais

Paul & al, 2004²⁵

1. Description

Il s'agit d'un essai clinique randomisé (ECR) en double insu. L'étude visait à évaluer l'effet du dextrométhorphanes per os dans le traitement d'une toux aigüe chez l'enfant de 2 à 18 ans.

Le recrutement a eu lieu de juin 2002 à 2003 dans deux services pédiatriques de Pennsylvanie.

La population incluse regroupait des enfants de plus de 2 ans, présentant une toux attribuée à une infection des voies respiratoires supérieures, évoluant depuis moins de 7 jours.

Les critères de non-inclusion étaient la présence de symptômes d'asthme, de pneumonie, de laryngotrachéobronchite, de sinusite, de rhinite allergique ; des antécédents de maladie respiratoire ; une prise de dextrométhorphanes ou d'antihistaminiques au cours des 8 h précédant le coucher. Les patients étaient exclus s'ils avaient recours à l'utilisation de médicaments inhibant le CYP 2D6.

Après la stratification sur l'âge (2-5, 6-11, 12-18), les patients ont été randomisés de façon aléatoire en 3 groupes : 33 patients recevaient une dose unique (adapté à l'âge) de dextrométhorphanes, 33 une dose de diphenhydramine, et 34 un placebo. Les groupes basaux étaient identiques sur les critères suivants : caractéristiques démographiques, temps de maladie, sévérité de la maladie.

Le critère principal est l'amélioration de la toux nocturne évaluée par un hétéroquestionnaire de 5 questions, sur échelle Likert de 0 à 6, rempli par les parents.

Les mesures subjectives secondaires effectuées sont : la gravité de la toux et son impact sur la qualité du sommeil de l'enfant et de ses parents. Elles ont été évaluées à l'aide d'une échelle de Likert.

Au cours d'une analyse statistique pré test, les calculs de la taille de l'échantillon ont indiqué qu'un total de 105 sujets (35 dans chaque groupe de traitement) aurait 80 % de pouvoir pour détecter une différence d'un point entre deux groupes de traitement avec une erreur de type I (p) à 0.05.

2. Résultats

100 patients ont été analysés dans leur groupe d'origine. Il n'y a pas eu de perdu de vu.

A. CJP

Pour l'ensemble de la cohorte, tous les résultats ont été significativement améliorés le deuxième soir de l'étude, lorsque des médicaments ou un placebo ont été administrés. Toutefois, ni la diphenhydramine ni la dextrométhorphanes n'ont produit un avantage supérieur par rapport au placebo pour l'un des résultats étudiés.

Les enfants du groupe de traitement DPH et DM se sont améliorés en moyenne de 1,97 points selon les évaluations parentales, contre 2,24 points pour ceux du groupe placebo ($p=0,56$).

B. CJS

Lorsque les résultats de ces 5 critères de jugement ont été combinés, il n'y avait pas de différence significative entre les traitements. Les enfants des différents groupes de traitement se sont améliorés avec une moyenne de 10,06 points pour le DM, 11,79 pour le DPH, et 10,85 pour le placebo, $p = 0,62$, soit des résultats non significatifs.

La fréquence des effets secondaires individuels (sommolence, irritabilité, douleurs abdominales, nausées, vomissements) était plus élevée dans les deux groupes d'intervention que dans le groupe placebo : l'insomnie a été signalée plus fréquemment chez ceux qui ont reçu du dextrométhorphan, et la somnolence a été signalée plus fréquemment chez ceux qui ont reçu de la diphénhydramine.

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un faible risque de biais.

L'analyse a été faite en intention de traiter. Il n'y a pas eu de perdu de vu, et les parents ont suivi les prescriptions.

Le score d'évaluation de la toux était un critère composite, avec une plus grande possibilité d'erreur liée au hasard, qui a été pris en compte dans les analyses statistiques.

4. Conclusion

Le dextrométhorphan, comme le DPH n'est pas plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes nocturnes de la toux et des troubles du sommeil à la suite d'une infection des voies respiratoires supérieures. De plus, les médicaments administrés aux enfants n'améliorent pas la qualité du sommeil de leurs parents par rapport au placebo.

Yoder & al, 2006³¹

1. Description

Il s'agit d'un essai clinique randomisé (ECR) en double insu, dont les participants sont un sous-groupe de l'essai clinique Paul & al, 2004. L'étude visait à évaluer l'effet du dextrométhorphan *per os* dans le traitement d'une toux aigue nocturne chez l'enfant de 6 à 18 ans.

Le recrutement a eu lieu de juin 2002 à 2003 dans deux services pédiatriques de Pennsylvanie.

La population incluse regroupait des enfants de 6 à 18 ans, précédemment inclus dans l'étude Paul & al, présentant une toux attribuée à une infection des voies respiratoires supérieures, évoluant depuis moins de 7 jours.

Les critères de non-inclusion étaient les mêmes que dans l'étude Paul & al.

Les patients ont été randomisés de façon aléatoire en 3 groupes : 12 patients recevaient une dose unique (adapté à l'âge) de dextrométhorphan, 12 une dose de diphenhydramine, et 13 un placebo. Les groupes basaux étaient identiques sur les critères suivants : caractéristiques démographiques, temps de maladie, sévérité de la maladie.

Le critère principal est l'amélioration de la fréquence de la toux évaluée par les enfants (échelles des visages). Les mesures secondaires effectuées sont : la gravité de la toux et son impact sur la qualité du sommeil de l'enfant et de ses parents. Elles ont été évaluées à l'aide d'une échelle de Likert.

Étant donné que l'analyse secondaire n'inclut que 37 des 100 enfants randomisés pour participer à l'étude d'évaluation parentale plus importante, des résultats statistiquement insignifiants doivent être interprétés avec prudence en raison de la probabilité accrue d'une erreur de type 2.

L'accord entre les rapports des parents et des enfants concernant les changements dans les 4 mesures de résultat a été mesurée à l'aide de coefficients de corrélation de concordance. La magnitude et la signification de la différence entre les réponses des parents et les enfants dans les groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'une analyse de variance. Une différence positive indiquée que les parents signalaient une amélioration plus importante que leurs enfants.

2. Résultats

Dans l'ensemble, une amélioration significative des symptômes est observée la 2e nuit de l'étude après l'administration de médicaments ou de placebo.

Concernant la fréquence de la toux (CJP) aucune différence significative n'est observée entre les groupes de traitement.

Les enfants recevant du dextrométhorphan ont signalé une amélioration de 1,75. De la fréquence de la toux par rapport à ce que recevant le placebo ou la DPH, sans différence significative.

Les évaluations des parents et des enfants étaient en grande partie corrélées virgule mais les parents ont signalé une tendance vers une plus grande amélioration des symptômes.

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un risque modéré de biais, du fait du biais de déclaration lié à la multiplicité des tests statistiques. Au cours de cette analyse supplémentaire le risque d'erreur de type 2 est accrue.

L'analyse a été faite en intention de traiter. Il n'y a pas eu de perdu de vu, et les parents ont suivi les prescriptions.

4. Conclusion

L'étude ne fournit pas de preuves convaincantes de l'efficacité du dextrométhorphan dans le traitement de la toux nocturne chez les enfants de 6 à 18 ans.

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la réduction de la fréquence de la toux, de sa gravité, ou de la qualité du sommeil.

Les évaluations parentales et celle des enfants étaient corrélées, mais les parents ont signalé une tendance vers une plus grande amélioration des symptômes.

Bhattacharya & al, 2013¹⁴

1. Description

Il s'agit d'un ECR monocentrique en double insu évaluant l'effet du dextrométhorphan per os *versus* placebo dans la toux aigue nocturne de l'enfant de 1 à 12 ans.

Le recrutement a eu lieu de juin à août 2011 dans le service pédiatrique externe de l'hôpital Lok Navak à Delhi.

La population incluse regroupait des enfants de 1 à 12 ans, présentant une infection des voies respiratoires supérieures caractérisée par la présence de rhinorrhée et de toux pendant moins de 7 jours.

Les critères de non-inclusion étaient la présence de symptômes d'asthme, de pneumonie, de laryngotrachéobronchite, de sinusite, de rhinite allergique ; des antécédents de maladie respiratoire ; une prise de dextrométhorphan ou d'antihistaminiques au cours des 24 heures précédents l'inclusion.

Avant la randomisation, les participants ont été stratifiés en 2 strates selon leur âge (< ou > à 6 ans).

Les 120 patients ont été randomisés de façon aléatoire (séquence générée par ordinateur), et scellée (enveloppes opaques scellées) en 3 groupes de 40 : le premier groupe a reçu de la prométhazine à la dose de 0,5mg/kg/8 heures, le second de la dextrométhorphan à la dose de 5mg/8 heures, et le troisième un placebo selon le même schéma.

Les critères de jugement principaux (CJP) étaient l'amélioration de la fréquence de la toux nocturne à l'aide d'hétéro questionnaires entre deux mesures (J0 et J3) :

- Fréquence de la toux (Likert 1 à 4) (A)
- Sommeil de l'enfant (Likert 1 à 4) (B)
- Sommeil des parents (Likert 1 à 4) (C)
- Vomissements post toux (dichotomique présent/absent) (D)
- Score composite (cumul des score individuel A+B+C+D)
- Tous les scores : la qualité du sommeil du patient, la présence de vomissements post toux, et la qualité du sommeil des parents et les scores composites (score likert 0 à 4) après 3 jours de traitement. Ils ont été mesurés à l'aide d'une échelle ordinale objective.

Les critères de jugement secondaires (CJS) étaient les effets indésirables.

La taille totale de l'échantillon a été estimée à 116 patients afin de détecter une réduction de 1 point du score de toux avec une chance de 5 % d'erreur de type I et une chance de 10 % d'erreur de type II, et une attrition de 10 %.

2. Résultats

L'ensemble des 120 patients ont dûment rempli les questionnaires et tous ont été analysés dans leur groupe de randomisation.

C. CJP

Pour l'ensemble de la cohorte, tous les scores, à savoir la toux, le sommeil du patient, le sommeil des parents, les vomissements post-tussifs et les scores de symptômes composites ont montré une amélioration spectaculaire avec des réductions moyennes de 1,70, 1,22, 1,28, 0,20 et 4,35 respectivement ($p < 0,0001$).

Lorsque les scores ont été combinés pour obtenir le score du système composite, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes avec des **réductions moyennes de 4,6, 4,5 et 4,0 points** dans les groupes prométhazine, dextrométhorphanne et placebo ($p = 0,103$) (Table 3 – Table 2).

Les résultats des analyses en sous-groupe n'ont pas été prévu en amont, ils sont donc à considérer comme exploratoires et ne sont pas une preuve tangible.

D. CJS

La fréquence des effets secondaires individuels (sommolence, irritabilité, douleurs abdominales, nausées, vomissements) était plus élevée dans les deux groupes d'intervention que dans le groupe placebo, même si les différences n'étaient pas statistiquement significatives

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un faible risque de biais.

L'analyse a été faite en intention de traiter. Il n'y a pas eu de perdu de vu, et les parents ont suivi les prescriptions.

Le score d'évaluation de la toux était un critère composite, avec une plus grande possibilité d'erreur liée au hasard, qui a été pris en compte dans les analyses statistiques.

4. Conclusion

Le dextrométhorphanne, comme la prométhazine n'est pas plus efficace que le placebo pour traiter la toux aigue nocturne de l'enfant de 1 à 12 ans ($p=0.914$).

Lee & al, 2000¹⁸

1. Description

Il s'agit d'un essai clinique randomisé (ECR) en double insu. Il évalue l'efficacité du dextrométhorphanne 30mg per os dans le traitement de la toux aigue chez l'adulte.

La population incluse regroupait des adultes de 18 à 60 ans, présentant une toux non ou peu productive, lié à une infection des voies respiratoires supérieures dans les 3 semaines précédant l'inclusion et ne présentant pas d'autre pathologie par ailleurs.

Les critères de non-inclusion sont l'asthme, une infection des voies respiratoires inférieures, une pathologie cardiovasculaire, neurologique ou endocrinienne, la grossesse, l'allaitement virgule la prise d'IMAO ou de médicaments non prescrits par un médecin.

Les patients étaient exclus si leur niveau de pression sonore de la toux était inférieur ou égal à 70 décibels.

Allocation : Les sujets ont reçu un code de stratification et de randomisation fourni par un tiers, le département de biométrie. Le numéro de traitement randomisé a été attribué au moyen d'enveloppes opaques et inviolables.

44 patients ont été randomisés, et après exclusion d'un patient pour défaut de motivation, répartis de façon aléatoire en 2 groupes : 21 patients recevaient une gélule de 30 mg de dextrométhorphane, 22 recevait celle de placebo. La randomisation était stratifiée sur le niveau de pression acoustique de la toux à t0.

Des mesures objectives et subjectives de la toux ont été effectuées à t0, t90, t135, et t180(min). Le principal critère de jugement est l'amélioration de la sévérité de la toux évaluée par :

- le niveau de pression acoustique de la toux (CSPL) enregistré au microphone,
- la fréquence de la toux (CF) enregistré au microphone,
- un score de sévérité subjectif (échelle visuelle 0 à 3) au domicile sur une durée de 3 jours.

Les mesures objectives de la toux ont été enregistrées au laboratoire, à l'aide d'un microphone sur des périodes de 10 min à divers temps, durant 3 heures.

Le critère de jugement principal est défini comme étant la différence de mesure de la toux entre celle de référence et celle au temps T90, T135, T180, ainsi que l'air sous la courbe.

2. Résultats

Les 43 patients randomisés ont été analysés.

E. CJP

Les résultats montrent qu'il y a eu une tendance semblable dans les deux groupes de traitement avec une baisse importante du CSPL, ainsi que de la CF pendant la période de l'étude. Cette différence est significative pour la CSPL à 90min MD = 3,38 IC95 (-0,6; -6,2) P = 0,019, mais pas pour les temps suivants T135 et T180 (P = 0,34 et P = 0,10). Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour l'une ou l'autre des méthodes à T180 : pas de différence significative en termes de médiane de FC, de moyenne de CSPL, de surface sous la courbe à 180 min.

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un faible risque de biais dans 4 des 5 domaines. Nous avons analysé la situation concernant le domaine 2 et l'analyse en intention de traiter. Nous avons considéré que les patients non analysés dans les résultats avaient été exclus avant la randomisation aléatoire et pour cette raison n'influençant pas les résultats. C'est pourquoi le risque de biais a été considéré comme faible.

4. Conclusion

Les résultats de la présente étude n'appuient pas l'efficacité antitussive d'une seule dose de dextrométhorphane dans le traitement de la toux associée à une infection des voies respiratoires supérieures.

Korppi & al, 1991¹⁷

1. Description

Il s'agit d'un essai clinique randomisé (ECR) en double insu. Il a évalué l'effet du dextrométhorphan *per os* dans le traitement d'une toux aigüe chez l'enfant, *versus* placebo.

La population incluse regroupe des enfants de 1 à 10 ans, présentant une infection des voies respiratoires supérieures caractérisée par la présence de toux depuis moins de 3 semaines.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et hépato-hépatique ont été exclus ainsi que les patients souffrant d'obstruction bronchique nécessitant des médicaments bronchodilatateurs.

Les 78 patients ont été randomisés de façon aléatoire en 3 groupes. Le dosage était de 5 ml pour les patients de moins de 7 ans et 10 ml pour les patients plus âgés. Une thérapie antibactérienne a été utilisée si elle était cliniquement indiquée.

Les critères de jugements principaux sont la fréquence et la sévérité de la toux : d'après les réponses quotidiennes des parents obtenues aux quatre questionnaires sur une échelle de 0 à 3 concernant :

- La fréquence de la toux diurne
- La fréquence de la toux nocturne
- La sévérité de la toux diurne
- La sévérité de la toux nocturne

2. Résultats

Soixante-quinze patients des 78 participants randomisés ont terminé l'essai et ont pu être analysés.

A. CJP

Les scores pour chacun des quatre symptômes de la toux ont diminué de façon significative dans les trois groupes au cours de la période de l'étude, mais aucune différence n'a été observée entre les groupes à l'étude au cours des trois jours. La moyenne de ses quatre scores à J3 est de 0,6 pour le groupe codéiné versus 0,76 pour le groupe placebo

B. CJS

La même observation a été faite concernant la situation générale enregistrée par les parents. La fréquence des effets secondaires individuels était faible et égale dans les groupes de traitement et de contrôle. Le tremblement, qui est un effet secondaire connu du salbutamol, n'a été observé que j'ai chez les un seul patient du groupe dextrométhorphan salbutamol.

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un risque de biais intermédiaire. La randomisation n'est pas décrite, et il existe un biais de déviation à l'intervention prévue : nous n'avons pas d'information sur les 3 perdus de vu (groupe de randomisation, et raisons d'exclusion).

Le critère de jugement et le temps de l'analyse est mal défini en amont de l'étude. Il s'agit d'un critère exploratoire.

4. Conclusion

Les résultats de cette étude indiquent que le dextrométhorphan n'est pas plus efficace que le placebo pour traiter la toux.

Ramsay & al,2008²⁶

1. Description

Il s'agit d'un ECR en double insu, en cross over. Il a évalué l'effet du dextrométhorphane per os dans le traitement de la toux chronique chez l'adulte fumeur, *versus* placebo.

La population incluse regroupe des adultes fumeurs (au moins 10 paquets année, et 15 cigarettes par jour), présenter une toux matinale depuis au moins 3 mois et présente au cours des 5 jours du journal.

Les critères de non-inclusion sont la réponse au salbutamol en faveur d'un asthme, ou d'une BPCO. 48 patients, de 23 à 61 ans ont été inclus, et randomisés en cross over.

Le critère de jugement principal est la réduction de la fréquence de la toux mesurée subjectivement le premier jour.

Les critères secondaires sont :

- La réduction de la fréquence de la toux les jours 2 à 5,
- La modification des symptômes de la toux (gravité, expectoration etc., score EVA)
- L'évaluation de la toux nocturne,
- La modification du seuil de la toux déclenchée par l'acide citrique.

2. Résultats

Les résultats ont été analysés en fonction de l'intention de traitement. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le placebo et le traitement actif sur des données subjectives, et cela pourrait être dû à un manque de pouvoir statistique. Le logiciel développé par D.A. Schönfeld avait fixé la puissance à 80 %, et cherchait à détecter une différence normalisée de 0,4 (cliniquement importante) chez 48 patients.

Quarante-huit patients ont été randomisés et 42 ont terminé l'étude avec six abandons en raison du consentement des patients (PV 12,5%).

A. CJP

L'évaluation du réflexe de toux avec l'acide citrique a démontré une diminution statistiquement significative et constante de la sensibilité associée à l'administration de dextrométhorphane par rapport au placebo.

B. CJS

Toutefois, dans toutes les mesures subjectives de la toux, c.-à-d. le compte de toux auto-évalué, les divers scores de toux consignés dans le journal, le questionnaire sur la toux de Leicester et le score analogique visuel du placebo et du médicament actif étaient identiques.

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un risque de biais élevé dû aux nombreux perdus de vue 12,5%.

4. Conclusion

Les résultats de cette étude suggèrent que le dextrométhorphane pourrait être plus efficace que le placebo pour diminuer le réflexe de toux à l'acide citrique. Cependant l'étude contient un fort biais d'attrition et a analysés de multiples valeurs. C'est pourquoi les résultats nécessitent d'être confirmés par un autre essai. D'autre part, l'extrapolation à la toux post infectieuse se discute.

Ruhle & al,1984¹¹

1. Description

Il s'agit d'un ECR, en double aveugle, en bloc incomplet en cross over. Il évalue l'efficacité du dextrométhorphan, et de la glaucine dans le traitement de la toux chronique de l'adulte.

La population incluse regroupe des adultes de 30 à 75 ans, présentant une toux chronique d'étiologie diverse (tuberculose, carcinome bronchique, carcinome pulmonaire, bronchite, asthme, silicose)

32 patients ont été inclus dans l'étude. 24 ont fini l'étude (chez les 8 patients perdus de vue : 5 ont eu des problèmes techniques avec l'enregistreur pendant la première nuit et 3 ont refusé de prendre une deuxième nuit en raison de l'inconfort causé par le microphone).

Les données ont été interprétés pour 24 patients.

Les patients ont été randomisés de façon aléatoire et ont reçu une unique dose de traitement (sirop d'aspect identique) soit glaucine 30mg, dextro 30mg, ou placebo.

Les traitements ont été randomisés selon un plan de bloc incomplet équilibré (afin de limiter l'inconfort causé par le microphone de gorge à seulement deux nuits) et ont été administrés à chaque patient pendant deux nuits consécutives : Par conséquent, 16 observations étaient disponibles après chacun des trois traitements.

Des mesures objectives et subjectives de la toux ont été effectuées et sont nombreuses : le décompte de la toux a été obtenu au moyen de l'enregistreur, qui a fourni des chiffres divisés en intervalles d'une heure. Le patient et l'infirmière de service ont tous deux évalué la toux à l'aveugle pendant la nuit, en choisissant, selon le cas, sur une échelle de 5 points (absence ; légère ; modérée ; marquée ; très marquée).

2. Résultats

Les valeurs moyennes de la toux après les trois traitements montrent l'effet antitussif exercé par la glaucine et la dextrométhorphan : le nombre moyen de toux après le dextrométhorphan est plus faible qu'après le placebo dans tous les intervalles sauf les décomptes de toux de 3h, 4h et 7h.

Les analyses statistiques de ces valeurs moyennes ne révèlent pas de différence significative.

Le plan prévu d'analyses statistiques est décrit partiellement dans l'étude, et prévoit de nombreuses mesures. Il s'agit d'un critère exploratoire.

Les critères de jugements secondaires regroupent l'apparition d'effet indésirable. Parmi les 16 observations faites après dextrométhorphan, 8 effets indésirables ont été répertoriés contre 2 pour le groupe glaucine, et 1 pour le groupe placebo.

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un haut risque de biais principalement dû au biais d'attrition (8 perdus de vue) et de l'analyse per protocole de ses derniers.

4. Conclusion

Les résultats de cette étude indiquent que nous n'avons pu prouver de différence significative d'efficacité entre le dextrométhorphan et le placebo. Il y a une grande variabilité intra individuelle et un manque de puissance de l'étude.

Tukiainen & al, 1986²⁰

1. Description

Il s'agit d'un ECR en double insu évaluant l'effet du dextrométhorphan per os *versus* placebo dans le traitement d'une toux aigüe chez l'adulte.

La population incluse regroupe des adultes, présentant une toux aigüe ou subaigüe associée à une infection respiratoire, ne présentant pas de toux chronique.

Les critères de non-inclusion sont la toux chronique. Il n'y a pas d'autres informations sur les critères d'inclusion / exclusion.

Les patients ont été randomisés de façon aléatoire en 3 groupes : 36 patients dans le groupe dextrométhorphan 30mg, 38 dans celui dextrométhorphan 30mg+salbutamol 2mg, et 34 dans le groupe placebo.

Il n'y a pas d'information sur le protocole de randomisation. Il y a des différences concernant l'état de la dyspnée, dans les groupes prétraitement malgré la randomisation et la taille de l'échantillon (n=108).

Le critère de jugement principal est la moyenne des scores symptomatiques de la toux (fréquence diurne, sévérité diurne, sévérité nocturne, gêne respiratoire selon des échelles de 0 à 3) du premier au quatrième jour de traitement.

Les critères secondaires sont : la quantité de sputum (0 à 3), l'expectoration (0 à 2), et la présence d'effets secondaires (tremblements, insomnies, palpitations, nausées, vomissements, inconfort gastrique, dysurie, céphalées asthénie).

2. Résultats

A. CDJ

L'étude n'a pas révélé de différence significative entre les valeurs pré thérapeutiques pour la sévérité et la fréquence de la toux diurne. Tous les patients ont été analysés.

Dans tous les groupes, nous observons une baisse significative des symptômes durant le 4^e jour de traitement ($p < 0,01$). Les différences entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives.

La combinaison DM/salbutamol est plus efficace que le DM seul dans la suppression de la toux nocturne ($p < 0,05$).

Nous avons retrouvé plus de dyspnée initialement dans le groupe DM que dans les 2 autres, et n'avons donc pas pu évaluer l'intervention sur la dyspnée.

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un risque de biais intermédiaire. Nous avons pu identifier des conflits d'intérêt avec un laboratoire pharmaceutique : remeda pharmaceutical.

Le critère de jugement et les analyses prévues sont décrits en amont de l'étude mais nombreuses. Il s'agit d'un critère exploratoire.

4. Conclusion

Une amélioration spontanée de la toux a été observée pour tous les groupes au cours de la période de 4 jours de traitement $p < 0,01$. Ces résultats suggèrent que l'emploi d'antitussif n'est habituellement pas nécessaire dans une toux aiguë transitoire mais pourrait soulager transitoirement.

Taylor & al,1993²⁹

1. Description

Il s'agit d'un ECR en double insu évaluant en parallèle l'effet du dextrométhorphan *per os* et celui de la codéine *versus* placebo dans le traitement d'une toux aiguë chez l'enfant. La population incluse regroupe des enfants de 18 mois à 12 ans, présentant une toux nocturne importante de moins de 14 jours.

Le recrutement est réalisé au sein de cabinets pédiatriques privés les mois hivernaux de 1988 à 1991.

Les enfants étaient exclus s'ils présentaient des antécédents de maladies du poumon comme l'asthme, une fibrose, une dysplasie bronchopulmonaire ou bien s'il recevait des antibiotiques ou des bronchodilatateurs durant l'étude.

Les parents devaient remplir un questionnaire sur la fréquence de la toux de leur enfant la nuit avant la visite chez le pédiatre ; seulement les patients qui avaient une toux fréquente ou très fréquente (entre 10 et 20, ou plus de 20 toux durant la nuit) étaient éligibles.

Les 57 patients ont été randomisés de façon aléatoire en 3 groupes : dextrométhorphan codéine ou placebo. Les sirops étaient similaires en apparence et un goût médicinale à base de quinine a été ajouté au sirop placebo. Les enfants avant 5 ans recevaient 2,5 ml de sirop quant à ce plus âgé recevaient 5 ml.

Le critère de jugement principal était les réponses quotidiennes des parents au questionnaire sur la fréquence de la toux nocturne (score 0 à 4) et un critère composite prenant en compte le score de toux, la perte de sommeil, et les vomissements post toux (échelle 0 à 9). Les résultats du critère composé ont été comparés en utilisant Man Whitney tests.

2. Résultats

49 patients des 57 participants randomisés ont terminé l'essai et ont pu être analysés. Il y a eu 8 perdus de vue : 2 patients ont reçu une dose insuffisante par erreur de protocole et 6 patients n'ont pas complété l'étude entièrement.

C. CJP et CJS exploratoire

Les scores moyens de toux et de symptômes composites ont diminué dans chacun des trois groupes de traitement chaque jour de l'étude ; il n'y avait pas de différences significatives. L'analyse de régression, avec la réduction du score de toux comme résultat d'intérêt, a montré que ni le dextrométhorphan ni la codéine n'étaient significativement plus efficaces que le placebo ($p = 0,41$ et $0,70$, respectivement). La réduction du score de toux était positivement corrélée avec la véracité de la toux au début du traitement ($p = 0,007$).

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un haut risque de biais (biais d'attrition, non-respect de l'analyse en intention de traiter).

Le critère de jugement et le temps de l'analyse est mal défini en amont de l'étude. Il s'agit d'un critère exploratoire.

4. Conclusion

Nos données suggèrent que, dans les doses utilisées, ni la codéine ni le dextrométhorphan ne sont supérieurs au placebo dans le traitement de la toux nocturne chez les enfants.

Eccles 1992 & al¹⁵

Description

Il s'agit d'un ECR en double insu évaluant l'effet de la codéine en sirop *versus* placebo dans le traitement d'une toux aiguë de l'adulte.

La population incluse regroupe des adultes, présentant une toux aiguë depuis 6 à 96h associée à une infection respiratoire supérieure.

Les critères de non-inclusion sont :

- les antécédents d'asthme ou d'autres maladies respiratoires
- la présence de signes cliniques suggestives d'une maladie des voies respiratoires inférieures

- la prise d'un médicament contenant du menthol dans les 3 h précédentes
- la prise d'un médicament antitussif dans les 12 h précédentes
- la prise de n'importe quel médicament dans les 24 h précédentes

Les sujets ont été exclus s'ils avaient présenté moins de 10 épisodes de toux au cours des 30 premières minutes d'enregistrement au laboratoire.

Les patients ont été randomisés de façon aléatoire en 2 groupes : 46 patients ont été assignés de manière aléatoire au traitement à la codéine (30mg/ml), et 45 ont reçu un traitement placebo.

Le protocole de randomisation a été réalisé à l'aide d'enveloppes opaques et inviolables.

Les patients ont été stratifiés sur le nombre d'épisodes de toux les 30 premières minutes. Les 2 groupes étaient équilibrés sur l'âge, le sexe, les scores subjectifs des symptômes et le statut de fumeur. 81 sujets ont tenu un journal sur une période de 4 jours tout en poursuivant le traitement ils ont évalué la gravité de 16 symptômes matin et soir si vous venez échelle de 5 points.

Les critères de jugement principaux sont la fréquence moyenne de la toux pendant la phase de laboratoire ; les scores moyens de la gravité subjective de la toux exprimé selon une échelle ordonnée à 5 points ; l'amélioration de ce score à différents temps et la somme des 8 mesures non évoquée dans la méthodologie.

1. Résultats

Les données ont été interprétés pour 81 sur 91 participants à l'étude

B. CDJ

Les scores de gravité de la toux provenant des journaux de la phase à domicile ont été exprimés sous forme des airs sous la courbe pour 8 mesures sur 5 jours. La gravité de la toux a été évalué sur une échelle de 5 points allant de 0= toux non présente à 4= toux très sévère. Un test apparié sur les données n'a montré aucune différence entre les moyennes ($P = 0,23$).

L'étude n'a pas révélé de différence significative entre les valeurs des 2 groupes pour aucun des critères de jugement.

Les résultats de l'analyse statistique montrent que les 2 méthodes d'évaluation de la toux, à savoir le comptage de la toux et la gravité de la toux évaluée subjectivement, n'ont pas montrer de différence significative entre le groupe ayant reçu de la codéine et le groupe placebo. De plus, il y avait une forte corrélation entre les 2 méthodes. la variabilité des mesures de la fréquence de la toux était généralement plus faible que celle de la gravité de la toux évaluer sur une échelle visuelle analogue.

2. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un haut risque de biais. L'analyse a été réalisée per protocole ; il y a eu dix perdus de vue (supérieur à 5% de l'effectif) dont les raisons sont inconnues non rapporté. De plus, les conflits d'intérêts n'ont pas été abordés. Les critères de jugement étaient exploratoires et toutefois négatifs.

3. Conclusion

L'étude n'a pas montré de différence significative entre la codéine et le placebo dans le traitement de la toux associée à une infection des voies respiratoires supérieures que ce soit en laboratoire ou à domicile.

Freestone & al, 1997¹⁶

Description

Il s'agit d'un ECR en double insu évaluant l'effet de la codéine *versus* placebo dans la toux aigüe de l'adulte.

La population incluse regroupe des adultes volontaires de Cardiff entre 18 et 60 ans présentant une toux associée à un rhume commun dans les 3 semaines précédant l'inscription à l'étude.

Les critères de non-inclusion sont :

- les antécédents d'asthme ou d'autres maladies respiratoires
- maladie cardiovasculaire, endocrinienne ou neurologique
- la présence de signes cliniques suggestives d'une maladie des voies respiratoires inférieures
- la prise d'un médicament contenant du menthol dans l'heure précédent l'étude
- la prise de n'importe quel médicament dans les 24 h précédentes

Les sujets ont été exclus s'ils avaient présenté un niveau de pression acoustique du son de la toux (CSPL) inférieur à 70 dBA. 82 participants ont été inclus.

Les patients ont été randomisés de façon aléatoire : 48 ont reçu une dose orale unique de 50 mg de phosphate de codéine, et 44 ont reçu un placebo correspondant. Les traitements ont été stratifiés en 2 groupes en fonction du niveau de pression acoustique enregistré lors de leur toux initiale (< ou > 80).

Les groupes étaient bien équilibrés au départ sans différence significatif sur les CSPL, la fréquence de la toux, les scores subjectifs, l'âge des sujets ou le nombre de fumeurs.

Les données de 82 patients ont été interprétées pour le premier jour en revanche 67 seulement ont pu réunir les informations requises pour l'analyse un 2nd jour.

Les critères de jugement principaux ont été mesuré à J1 90min et sont :

- La mesure au sonomètre du niveau de pression acoustique de la toux (CSPL)
- La gravité de la toux mesurer à l'aide d'un score subjectif (en 5 points)
- La fréquence de la toux à l'aide d'un microphone

Les critères de jugement secondaire sont les mêmes qu'au premier jour mais mesurés une 2nde fois : entre le 2e et le 5e jour après l'intervention.

1. Résultats CDJ

Sur les 82 sujets ayant participé à la phase de traitement à J1, 69 sont revenus au centre de l'étude pour la mesure de la toux le jour 2. 2 sujets ont été exclus car l'enregistrement a été biaisé par des étouffements. Aucun événement indésirable n'a été signalé.

L'étude n'a pas révélé de différence significative entre les valeurs des 2 groupes pour aucun des critères de jugement. La moyenne des mesures du niveau de pression acoustique à 90 min était de 76,55dBA au sein du groupe codéiné, Et elle était de 76,10dBA au sein du groupe placebo ($p = 0,82$ IC95 -3,4 ;4,3). La moyenne de la fréquence de la toux a 90 min été de 13,23 toux/10 min au sein du groupe codéine et elle était de 12,71 au sein du groupe placebo ($p = 0,89$ IC95 -6,8 ;7,9).

La mesure du score subjectif à 90 min était de 1 dans les 2 groupes de traitement ($P = 0,80$).

Les mesures des mêmes critères réalisés le 2nd jour n'a pas étudié la différence entre les 2 groupes de traitement.

2. Risque de biais

L'analyse RoB2 a montré un risque élevé de biais de sélection, de performance, d'attrition (domaine 1, 2, 3).

3. Conclusion

L'étude n'a pas montré de différence significative entre la codéine et le placebo dans le traitement de la toux associée à une infection des voies respiratoires supérieures que ce soit d'après des critères objectifs comme subjectifs.

Sevelius & et al, 1966²⁷

Description

Il s'agit d'un ECR en double aveugle, en cross over évaluant l'effet de la codéine 30mg gélule versus placebo dans le traitement d'une toux chronique chez l'adulte atteint d'emphysème pulmonaire.

La population incluse regroupe des adultes de 55 à 76 ans, présentant une toux chronique due à une maladie pulmonaire : l'emphysème pulmonaire.

Tous les patients inclus dans cette étude avec des antécédents de toux chroniques productive et de dyspnée d'effort évoluant depuis plus de 5 ans et était hospitalisé dans les services médicaux de l'administration des anciens combattants

Les critères de non inclusion n'ont pas été détaillés dans l'étude.

Les 10 patients ont reçu de façon aléatoire et en cross over les combinaisons de traitements (A. sirop narcoleptique + placebo / B. codeine + sirop placebo / C. placebo + sirop placebo) 3 fois en 24h puis ont changé de groupe le jour suivant.

Les critères de jugement principaux sont la réduction de la toux :

- Compte de la toux à l'aide d'un enregistrement d'une durée de 23h. (primary outcome)
- Mesure du volume et de la viscosité des crachats.
- Autoquestionnaire subjectif (QCM dont les items concernent la fréquence, la qualité de la toux, et l'évaluation de la réponse au traitement)

1. Résultats

C. CDJ

Les informations obtenues à partir des questionnaires se sont avérées insatisfaisante et ont montré une faible corrélation avec les comptages de toux enregistrés sur bande. La population étudiée a eu besoin d'une assistance importante pour remplir le questionnaire en raison de problèmes de vision ou de difficultés à la compréhension.

L'article mentionne des résultats concluants retrouvant une différence statique significative dans la réduction de la fréquence de la toux entre la codéine et le placebo ($p < 0,01$).

Les capacités vitales et les viscosités des crachats n'ont pas présenté de différences significatives entre les 3 groupes de traitement.

2. Conclusion

L'étude conclut que la codéine peut avoir un effet antitussif significatif par rapport au placebo dans la toux chronique lié à l'emphysème pulmonaire. Cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un risque de biais modéré. Du fait de la non-description de la méthodologie de randomisation ni de prise en compte du risque alpha dans le calcul de l'effectif nécessaire.

De plus, l'étude présente des conflits d'intérêts avec comme sponsor un laboratoire pharmaceutique.

Sevelius & et al, 1971²⁸

Description

Il s'agit d'un ECR en double aveugle, en cross over évaluant l'effet dose et la durée d'action de la codéine 30mg per os versus placebo dans le traitement d'une toux chronique chez l'adulte atteint d'emphysème pulmonaire.

La population incluse regroupe des hommes caucasiens de 55 à 76 ans, présentant une toux chronique due à une maladie pulmonaire : l'emphysème pulmonaire.

Tous les patients inclus dans cette étude avaient des antécédents de tous chroniques productive et de dyspnée d'effort évoluant depuis plus de 5 ans et étaient hospitalisé dans les services médicaux de l'administration des anciens combattants.

Les critères de non inclusion n'ont pas été détaillés dans l'étude. 12 patients ont été inclus.

Chacun des 12 sujets a reçu 3 des 4 doses de codéine ainsi qu'un placebo. Les médicaments cotés étaient sous forme de capsules identiques contenant du phosphate de codéine aux doses de 7,5mg ; 15mg ; 30mg ; 60 mg ou un placebo de lactose les médicaments ont été administrés de manière randomisée et en double aveugle les 3e 4e 5e et 6e jour la randomisation a été faite à l'aide de blocs incomplets équilibrés.

Les 12 patients ont reçu de façon aléatoire et en cross over un placebo ou une dose de codéine (7,5, 15, 30, 60mg).

Les critères de jugement principaux sont la réduction de la toux :

- Évaluation subjective des patients de l'efficacité à l'aide d'un questionnaire à choix multiples gradués.
- Compte de la toux à l'aide d'un enregistrement d'une durée de 23h.
- Mesure du volume des crachats.
- Effets secondaires

4. Résultats

D. CDJ

L'étude a révélé que l'effet antitussif de la codéine diminuait après la 6e heure. Les données ont montré que la réduction moyenne de la toux était de :

- 29% pour une dose de 7,5 mg
- 42% pour une dose de 15 mg
- 56% pour une dose de 30 mg
- 67% pour une dose de 60 mg

E. CJS

Aucun effet secondaire objectif ou subjectif n'a été observé

5. Conclusion

L'étude a analysé la courbe dose-réponse et la durée d'effet antitussif du phosphate de codéine par voie orale.

L'étude a révélé une différence significative de la diminution de la toux chez des patients présentant une toux chronique liée à un emphysème pulmonaire de la codéine à 30 mg versus placebo.

Il est nécessaire de réaliser des études pour confirmer les résultats de ce critère exploratoire.

6. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un haut risque de biais. Les données des scores subjectifs de toux ne sont pas transmises (biais de publication), le plan d'analyse décrit. Les critères de jugement étaient exploratoires. De plus, les conflits d'intérêts n'ont pas été abordés.

Smith & al 2006¹⁹

1. Description

Il s'agit d'un ECR en double aveugle, en cross over évaluant l'effet de la codéine 60 mg per os versus placebo dans le traitement d'une toux chronique chez l'adulte atteint de bronchite chronique (BPCO) stable.

La population incluse regroupe des patients BPCO (FEVG entre 30 et 75%) se plaignant de toux.

Les patients ont été exclus s'il avait présenté une exacerbation de BPCO le mois précédent, une insuffisance ventilatoire hypercapnique, une saturation inférieure à 92%, antécédents de reflux gastro œsophagiens ou d'asthme, ou bien s'ils étaient fumeurs.

Un test à la toux à l'acide citrique a été réalisé, des mesures ont été faites après inhalation de concentration croissante d'acide citrique ou de solution saline placebo (ordre aléatoire et secret).

Les enregistrements de toux nocturne ont été mesurés à l'aide de microphones puis comptabilisés en secondes de toux (cs/h) manuellement.

Les patients ayant présenté moins de 80 secondes de toux lors de la surveillance ambulatoire ont été exclus de l'étude avant la randomisation. Les autres ont participé à 2 autres sessions d'enregistrement.

Les patients ont reçu à 7 jours d'intervalle soit la codéine 60mg matin et soir soit le placebo matin et soir. L'attribution de l'ordre du cross over a été indépendante et cachée.

Le calcul de l'échantillon pour détecter une réduction de 20% de la toux sous codéine par rapport au placebo pour un critère de jugement mesurant la moyenne de temps de la toux estimé à 80cs/h, avec une puissance de 80% et un risque d'erreur Alpha de 5% a été estimée à 20 sujets.

Les critères de jugement principaux sont la réduction de la toux :

- Fréquence de la toux ambulatoire sur enregistrement microphone diurne et nocturne
- Score de symptômes toux subjectif
- Échelle analogue visuelle de 0 à 100mm de la sévérité de la toux

2. Résultats

21 patients ont été randomisés. Il y a eu 2 patients exclus de l'analyse : un a présenté un épisode de gastro-entérite, le 2nd a présenté une exacerbation de sa maladie pulmonaire liée à des émanations de peinture. Les groupes sont restés comparables tout au long de l'étude et les raisons de perdus de vue sont indépendantes de l'intervention.

F. CDJ

La fréquence de la toux était mesurée à 8,27 cs/h au départ 7,22 cs/h après le traitement placebo 6,41 cs/h après le traitement codéine. Il n'y a pas de différence significative entre la codéine et le placebo ($p = 0,52$).

Le score subjectif de la toux après traitement par codéine est de 2,8 (SD = 1), alors qu'il est de 2,7 après le traitement par placebo (SD = 0,6). Il n'y a pas de différence significative ($p = 0,96$).

3. Risque de biais

L'analyse de cet essai par le RoB2 a montré un faible risque de biais. L'étude a néanmoins un conflit d'intérêts avec le laboratoire pharmaceutique GSK.

4. Conclusion

L'étude a conclu que la codéine n'était pas plus efficace que le placebo pour réduire la fréquence de la toux chez les patients atteints de BPCO aussi bien d'après le score subjectif que la mesure objective.

Woodcock & al, 2010³⁰

1. Description

Il s'agit d'un ECR multicentrique en double aveugle, groupe parallèle contrôlée par placebo. L'étude a été menée dans 16 centres au Royaume-Uni en Amérique latine et en Afrique du Sud.

La population incluse regroupe des adultes de moins de 65 ans rapportant une toux persistante de 14 à 90 jours suite à des symptômes évocateurs d'une infection virale des voies respiratoires supérieures. Les sujets ayant des antécédents de maladies pulmonaires actives, maladies systémiques, étant fumeur actif ou sevré >10PA, recevant des IEC ou des opiacés, étant enceintes ou allaitantes n'étaient pas inclus. Les patients présentant un score de gravité moyen de la toux faible la veille de la randomisation était exclus.

Les sujets éligibles ont été randomisés en 3 groupes, stratifiés selon le sexe et recevez le traitement 2 fois par jour pendant 5 jours : un groupe reçoit le traitement SCH486757 100 mg, le seconde de la codéine 30 mg, le troisième du placebo.

Les critères de jugement principaux sont :

- Le score de gravité de la toux subjectif matin et soir évaluant la gravité de la toux sur une échelle de 0 à 3 (Aucune, légère, modérée, sévère). Moyenne des 3 scores pré thérapeutiques.
- Amélioration de la moyenne des scores entre préthérapeutiques et sous traitement (8 valeurs).

Les critères de jugement secondaires sont la surveillance de la toux (compte des tous explosifs sur enregistrement Life shirt), ainsi que les effets indésirables tels que la somnolence (échelle à 7 points).

Le critère confirmatoire de jugement principal était d'évaluer l'effet du SCH486757 par rapport au placebo sur le score de gravité de la toux.

Un échantillon de 50 sujets par groupe de traitement a été calculé pour permettre de détecter une différence de 0,4 dans le score de gravité avec une puissance de 80% et un risque Alpha de 5% en supposant une déviation standard de 0,7.

2. Résultats

91 sujets avaient été inclus. La médiane de la toux était de 33 jours. 27 patients ont reçu le SCH486757 34 la codéine et 30 le placebo il n'y avait pas de différence significative dans la distribution selon le sexe, L'origine ethnique la taille ou le poids entre les 3 groupes à baseline. 2 sujets ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables.

CDJ

L'étude n'a pas retrouvé de différence significative pour le critère d'évaluation principal à savoir le changement l'amélioration du score moyen de gravité de la toux entre le S et h 4867 57 et le placebo il n'y avait pas non plus de changement significatif dans le score de gravité de la toux pour la codéine par rapport au placebo diminution de moins 0,72. Moins 33,2% par rapport au placebo P égal 0,07

3. Risque de Biais

L'analyse du risque par Rob2 a classé cet essai faible risque. Cependant les auteurs sont des employés d'un laboratoire pharmaceutique.

4. Conclusion

Malgré une méthodologie rigoureuse cette étude n'a pas retrouvé de différence significative pour l'amélioration de la gravité de la toux entre la codéine et le placebo.

Annexe 3 : Évaluation des biais de chaque étude et Méta-analyse

1. Risk of bias arising from the randomization process					
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	PY	PN	N	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	PY	PN	N	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y	PY	PN	N	NI
Risk-of-bias judgement	Low		High		Some concerns
2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)					
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	PY	PN	N	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	PY	PN	N	NI
2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?	NA	Y	PY	PN	N
2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	Y	PY	PN	N
2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?	NA	Y	PY	PN	N
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	PY	PN	N	NI
2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?	NA	Y	PY	PN	N
Risk-of-bias judgement	Low		High		Some concerns
3. Missing outcome data					
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	PY	PN	N	NI
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA	Y	PY	PN	N
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	Y	PY	PN	N
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	Y	PY	PN	N
Risk-of-bias judgement	Low		High		Some concerns
4. Risk of bias in measurement of the outcome					
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y	PY	PN	N	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y	PY	PN	N	NI
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	Y	PY	PN	N
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	Y	PY	PN	N
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?	NA	Y	PY	PN	N
Risk-of-bias judgement	Low		High		Some concerns
5. Risk of bias in selection of the reported result					
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	PY	PN	N	NI
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	Y	PY	PN	N	NI
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	Y	PY	PN	N	NI
Risk-of-bias judgement	Low		High		Some concerns
OVERALL RISK OF BIAS					
LOW		HIGH		SOME CONCERNS	

Tableau 5. Méthode RoB2

Tableaux 6 à 20. RoB2 des différents essais.

1. Bhattacharya 2013

1. Risk of Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<i>Randomisation par ordinateur. Conservation dans des enveloppes scellées</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	<i>Pas de différence significative entre les groupes</i>
Risk-of-bias judgement		LOW
2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>Essai en double insu, double aveugle</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>Essai en double insu</i>
2.3 <i>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</i> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <i>If Y/PY to 2.3:</i> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <i>If Y/PY/NI to 2.4:</i> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	<i>Pas de donnée manquante, groupes sont restés comparables tout au long de l'étude. Analyse en intention de traiter</i>
2.7 <i>If N/PN/NI to 2.6:</i> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk-of-bias judgement		LOW
3. Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	<i>120 patients ont été randomisés. Pas de perdu de vue.</i>
3.2 <i>If N/PN/NI to 3.1:</i> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	
3.3 <i>If N/PN to 3.2:</i> Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
3.4 <i>If Y/PY/NI to 3.3:</i> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY	
Risk-of-bias judgement		LOW
4. Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y	<i>Score de la toux</i>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	<i>Méthode de mesure identique dans les 2 groupes</i>
4.3 <i>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</i> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		
4.4 <i>If Y/PY/NI to 4.3:</i> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <i>If Y/PY/NI to 4.4:</i> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement		LOW
5. Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		LOW
OVERALL RISK OF BIAS		
LOW		

2. Eccles & al. 1992

1. Risk of Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	<i>Il n'y a pas suffisamment de détails sur la randomisation mais l'assignation est dite secrète (code). Et l'essai est en double insu.</i>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	<i>Pas d'information sur les caractéristiques des groupes à baseline.</i>
Risk-of-bias judgement		LOW
2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	<i>Essai en double insu, double aveugle</i>
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	<i>Essai en double insu</i>
2.3 <i>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</i> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?		
2.4 <i>If Y/PY to 2.3:</i> Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5 <i>If Y/PY/NI to 2.4:</i> Were these deviation from ITT balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	<i>10 perdus de vu pour 91 participants. Données non collectées, pas de raison évidente. part égal entre chaque groupe. Pas d'analyse en intention de traiter</i>
2.7 <i>If N/PN/NI to 2.6:</i> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?	PN	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS
3. Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	<i>10 perdus de vu pour 91 participants. >10% outcome objectif</i>
3.2 <i>If N/PN/NI to 3.1:</i> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	N	
3.3 <i>If N/PN to 3.2:</i> Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
3.4 <i>If Y/PY/NI to 3.3:</i> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS
4. Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	<i>Score de la toux</i>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	<i>Méthode de mesure identique dans les 2 groupes</i>
4.3 <i>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</i> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 <i>If Y/PY/NI to 4.3:</i> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 <i>If Y/PY/NI to 4.4:</i> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?		
Risk-of-bias judgement		LOW
5. Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	<i>Prise en compte du risqué alpha dans le calcul de l'échantillonnage</i>
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?	N	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?	N	
Risk-of-bias judgement		LOW
OVERALL RISK OF BIAS		
SOME CONCERNS		

3. Korppi 1991

Domaine 1: Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	Pas d'info sur la randomisation dans l'article short communication
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 2: Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double aveugle
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	per protocole. Aucune donnée sur les 3 perdus de vue, meme pas leur groupe d'assignation!
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	
Risk of bias judgement	Some concerns	
Domaine 3: Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	4% de perdu de vue
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk-of-bias judgement	Low	
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Score fréquence de toux, sévérité diurne et noct
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Score identique 2 groupes
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	4 scores de symptômes de toux défini au préalable. Risque alpha
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement	Low	
OVERALL BIAS		
Some concerns		

4. Lee 2000

Domaine 1: Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	enveloppes opaques inviolables
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 2: Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double aveugle, double insu
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	43/44 itt modifié exclus au debut (defaut motivation). groupe reste comparable
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 3: Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	biais attrition (1 perdu de vue)
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	score de toux, échelle analogue, et enregistrement
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	critères de jugements identiques
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	plan analyses développé dans la méthodo
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
Risk of bias judgement	Low	
OVERALL BIAS		
Low		

5. Paul 2004

Domaine 1: Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	double insu, sacs opaques
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	groupe identique (caractéristiques démographiques, sévérité toux)
Risk of bias judgement		Low
Domaine 2: Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	double aveugle
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	itt pas de changement de groupe, reste comparable
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 3: Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	pas de donnée manquante. tout interprété
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	hétéroscore toux nocturne
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	plan pré analyses
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement		Low
OVERALL BIAS		
		Low

6. Ramsay 2008

Domaine 1 : Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	PY	randomisation non décrite
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine S: Risk of bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	PY	Pas de carry over entre dextromethorphan 30mg et placebo
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 2 : Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double aveugle . identiques en présentation.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	itt
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 3 : Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	12,5% de perdus de vue. 6 abandons pour défaut de consentement
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NI	
Risk of bias judgement	High	
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	score subjectif, traitement similaire, leur propre contrôle
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PN	Plan d'analyse non décrit, multiplicité des critères et des analyses
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
Risk of bias judgement	Some concerns	
OVERALL BIAS		
High		

7. Ruhle 1984.

Domaine 1 : Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	PY	randomisation non décrite cross over 2 produits/3 (DM, glaucine, placebo) bouteilles identiques opaques
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Domain 5: Risk of bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	PY	Pas de carry over entre dextromethorphan 30mg et placebo
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 2 : Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double aveugle. Identiques en présentation.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	Per protocole. Pas d'analyses des 8 patients exclus car n'ont pas terminé l'étude
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	High	
Domaine 3 : Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	8 exclus sur 32 participants : 5 ont eu un problème technique avec microphone et 3 un inconfort
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	score subjectif fréquence de toux, sont leur propre contrôle
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Plan d'analyse non décrit, multiplicité des critères et des analyses (à chaque heure)
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y	
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
Risk of bias judgement	Some concerns	
OVERALL BIAS		
High		

8. Sevelius 66.

Domaine 1 : Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	PY	randomisation non décrite dans la methodo (1966)
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	py	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Double aveugle
Risk of bias judgement	Low	
Domain 5: Risk of bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	PY	Pas de carry over entre codeine 30mg et placebo, jours différents
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 2 : Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double aveugle . identiques en présentation.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	itt
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 3 : Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Beaucoup de données manquantes mais par de perdu de vue. Probleme technique cité mais peu clair
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NI	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Critere objectif
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	NI	Resultats des questionnaires non transmis.
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
Risk of bias judgement	Some concerns	
OVERALL BIAS		
Some concers		

9. Sevelius 1971.

Domaine 1 : Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	PY	randomisation non décrite dans la methodo
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	py	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y	Double aveugle
Risk of bias judgement	Low	
Domain 5: Risk of bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	PY	Pas de carry over entre codeine 30mg et placebo, jours différents
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 2 : Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double aveugle . identiques en présentation.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	itt
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 3 : Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Critere objectif
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	Pas d'information sur le risque prévu.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PY	
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
Risk of bias judgement	High	
OVERALL BIAS		
High		

10. Tukinianen 1986 : Moyenne des scores subjectifs de la toux à J4

Domaine 1: Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	pas de difference a baseline sur la sévérité et la fréquence de la toux. différence concernant état de dyspnée. Mais double insu
Risk of bias judgement		Low
Domaine 2: Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double insu
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	100 patients, en itt
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 3: Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	pas de perdu de vue
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	analyses prévues/protocole décrites mais nombreuses, et pas de notion de risque alpha adapté
Risk of bias judgement		Low
OVERALL BIAS		
Low		

11. Taylor 1993

Domaine 1: Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	randomisation aleatoire et secret non decrit, groupes identiques table 1
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 2: Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	double aveugle double insu
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	per protocole. 8 non analysés (2 erreur thérapeutique, 6 données non recoltés)
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PY	
Risk of bias judgement	High	
Domaine 3: Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	biais attrition. 8/57. 15% pdv
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
Risk of bias judgement	High	
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y	choisi le jour apres le recueil des resultats
Risk of bias judgement	High	
OVERALL BIAS		
High		

12. Woodcock 2010

Domaine 1: Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	double insu
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	pas de difference table 1 sur ethnïe, genre, age, poids, taille. pas d'info sur severit� de la toux
Risk of bias judgement		Low
Domaine 2: Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	double insu
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	2 perdu vue. analyse variance prise en compte différence , ajustement sur le sexe, le centre d'etude,
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 3: Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	perte de donnée li� probleme technique indépendant intervention. donnée interpr�t� pour 89/91
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	calcul de l'echantillon décrit et calcul� en amont, prise en compte risque erreur alpha
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
Risk of bias judgement		Low
OVERALL BIAS		
		Low

13. Yoder 2006

Domaine 1: Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	PY	random non decrite, sacs opaques
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 2: Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	double aveugle
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	12 et 13 patients random. pas de perdu de vue, analyses apres données. d'apres Paul
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 3: Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	pas de perte donnée, analyses basé etude Paul
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PN	risque alpha acru, car analyses d'un sous groupe
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
Risk of bias judgement		Some concerns
OVERALL BIAS		
Some concerns		

14. Freestone

Domaine 1: Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	non décrit (1997) double insu
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 2: Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double aveugle
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PN	67/82. non intrepré, ne sont pas revenu. pas d'effets indésirables rapporté mais 15 patients sorti de l'étude. pas d'itt
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PY	
Risk of bias judgement		High
Domaine 3: Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	>10% de perdus de vue
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N	
Risk of bias judgement		Some concerns
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement		Low
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	pas de calcul de puissance
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
Risk of bias judgement		Low
OVERALL BIAS		
Some concerns		

15. Smith 2006

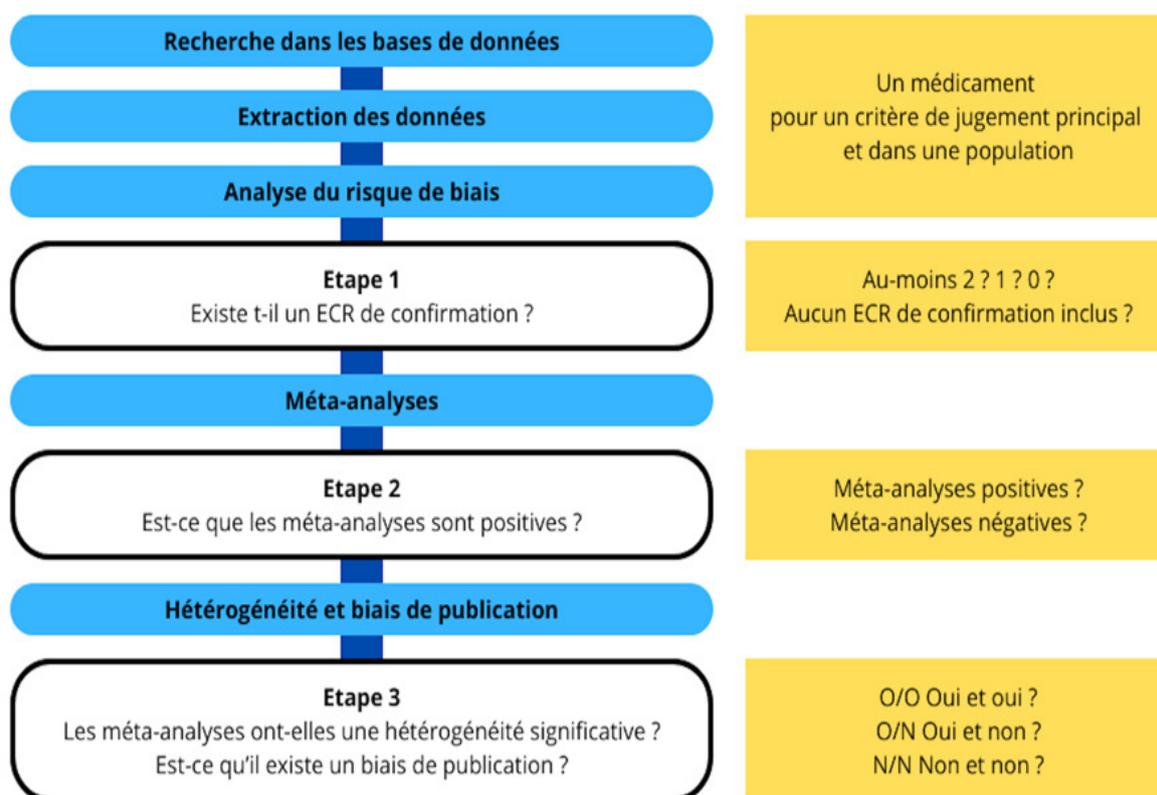
Domaine 1 : Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	randomisation contenant numéroté
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Double aveugle
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Risk of bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	PY	Pas de carry over entre codeine 30mg et placebo
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 2 : Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Double aveugle . identiques en présentation.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	N	Per protocole 2 perdu de vue
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	on connait les raisons bien détaillé, expliqué, peu d'effet sur outcome ni sur la comparabilité des groupes.
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 3 : Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	9,5% 2 perdus de vue sur 21
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	2 perdus de vus expliqué la présence d'effets indésirables peut etre du a l'intervention ? pas vraiment
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 4: Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Critere objectif
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low	
Domaine 5: Bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Quantification de la toux
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
Risk of bias judgement	Low	
OVERALL BIAS		
Low		

Tableau 21. Evaluation REB des méta-analyses

Etape 1	Au moins 2 ECR de confirmation					Un seul ECR de confirmation					Aucun ECR de confirmation		0 ECR inclus	
Etape 2	Positifs			Non positifs		Positif			Non positif		Positif	Non positif	NA	
Etape 3	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Preuve à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

Tableau 21. Evaluation REB de la méta-analyse sur l'efficacité du dextromethorphan

Figure 2 : Algorithme d'évaluation par la méthode REB



Évaluation de la certitude							Synthèse des résultats				
Participants (études)	RoB	Incohérence	Caractère indirect	Imprécision IC95	Biais de publication	Certitude globale des données probantes	Effectifs		Effet relatif (95% CI)	Effets absolus prévus	
							Cod	P		Risque avec Placebo	Différence de risque avec DM
Bhattacharya 2013 (follow-up: 3 jours) : DM											
80 (1 ECR)	No	sérieux ^b -1	No	No	aucun	⊕⊕⊕○ Fort	40	40	-	SD 0,62	SMD 0.04 inférieure IC (0.47 inférieure à 0.40 plus élevé)
Lee 2000 (follow-up: 180min) : DM											
43 (1 ECR)	No	sérieux ^b -1	No	No	aucun	⊕⊕⊕○ Fort	21	22	-	SD 1	SMD 0.62 inférieure (1.23 inférieure à 0.00)
Korppi 1991 (follow-up: 3 jours) : DM											
50 (1 ECR)	Sérieux -1	sérieux ^b -1	No	No	aucun	⊕⊕○○ Intermédiaire	24	26	-	SD 0,62	SMD 0.28 inférieure (0.84 inférieure à 0.28 plus élevé)
Tukiainen 1986 (follow-up: moyenne 4 jours) : DM											
74 (1 ECR)	No	sérieux ^b -1	No	No	aucun	⊕⊕⊕○ Fort	36	38	-	SD 0,1	MD 1.16 plus élevé (0.65 plus élevé à 1.67 plus élevé)
Eccles 1992 (follow-up: moyenne 8 mesures, 3 jours) : Codeine											
81 (1 ECR)	Tres serieux -2	sérieux ^b -1	No	No	aucun	⊕○○○ Très faible	41	40		SD 5,9	SMD 0.26 inférieure (0.70 inférieure à 0.18 plus élevé)
Freestone 1997 (follow-up: Moyenne 90min) : Codeine											
82 (1 ECR)	Tres serieux -2	sérieux ^b -1	No	No	aucun	⊕○○○ Très faible	48	34		SD 1	SMD 0.00 (0.44 inférieure à 0.44 plus élevé)
Smith 2006 (follow-up: moyenne 2 jours) : Codeine											
38 (1 ECR)	No	sérieux ^b -1	No	No	Aucun	⊕⊕⊕○ Fort	19	19		SD 0,6	MD 0.12 plus élevé (0.52 inférieure à 0.76 plus élevé)

Tableau 22 : Evaluation GRADE de la méta-analyse tous les codéinés

Nom, prénom du candidat : Ferrier, Margaux

CONCLUSIONS

La toux est un motif fréquent de consultation en cabinet de médecine générale. Il existe une forte demande d'antitussif. Les plus prescrits en France sont les dérivés codéinés alors que la preuve de leur efficacité n'a pas été faite. Le but de cette étude était de réaliser une revue systématique de la littérature des essais contrôlés randomisés dans le traitement symptomatique de la toux.

Nous avons retrouvé 15 ECR, 16 comparaisons évaluant le dextrométhorphane ou la codéine per os dans la toux chez 724 patients. Parmi les 16, 7 présentent un risque de biais global faible. Les données étaient exploitables pour 4 d'entre eux. Pour le dextrométhorphane, la méta-analyse sur les 3 essais ne montre pas d'efficacité significative versus placebo. Pour la codéine, le seul essai présentant des résultats ne montre pas d'efficacité significative versus placebo. Ainsi, selon la méthode REB, on peut conclure à l'absence de preuve d'efficacité des codéinés per os sur la toux aiguë ou chronique, de l'enfant ou de l'adulte.

Nous avons également utilisé la méthode GRADE comme point de comparaison. Pour notre critère de jugement principal, la sévérité de la toux, la méta-analyse quantitative sur l'ensemble des codéinés montre une différence de moyenne standardisée du score de la toux de 0,02 ; IC95 = -0,38 ; +0,42 avec $p = 0,93$. Il n'y a pas de différence statistiquement significative. Le niveau de certitude selon GRADE était modéré. Aucune donnée sur les effets indésirables n'a pu être intégrée à notre analyse.

En conclusion, cette revue rigoureuse met en lumière l'absence de preuve disponible de l'efficacité des codéinés per os dans la prise en charge de la toux et nous invite à limiter leur prescription. Nos résultats sont limités, et ont porté sur un échantillon modeste (groupe d'intervention N=229, groupe contrôle N=215), provenant d'études hétérogènes (date de réalisation, critère de jugement) à risque de biais souvent élevé.

Étant donné l'absence de consensus sur l'efficacité des médicaments antitussifs disponibles sur le marché, l'information et la réassurance du patient sont des points clés de la prise en charge de ce symptôme, qui est le plus souvent bénin et d'évolution naturelle spontanément favorable.

Des recherches supplémentaires sont à fournir pour statuer sur une potentielle efficacité des codéines per os dans la toux chronique. Le recours à une comparaison au miel ou au sirop d'agave serait intéressant pour établir un consensus thérapeutique.

Le Président de la thèse,
Pr. Sébastien COURAUD
Cachet et Signature


HOSPICES CIVILS DE LYON
Centre Hospitalier Lyon-Sud
Pneumologie et Oncologie Thoracique
Pr. S. COURAUD
N° RPPS : 10101007428
Tél. 04 78 86 46 03



Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est


Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 11 JAN, 2024



FERRIER Margaux

Efficacité des traitements codéines per os versus placebo dans le traitement symptomatique de la toux aiguë ou chronique en soins primaires : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés.

Thèse *Médecine Générale* : Lyon 2023 ; n°16

RESUME

La toux est un mécanisme naturel de protection des voies respiratoires. Bien qu'elle soit généralement spontanément résolutive en quelques semaines, elle représente le 4^e motif de consultations en médecine générale, en France et affecte l'ensemble de la population. Parmi l'arsenal thérapeutique, les antitussifs de la famille des opiacés (dextrométhorphan, codéine) engendrent 5,4 millions d'euros de dépenses par l'assurance maladie.

L'objectif de cette étude est d'évaluer par une revue systématique, l'efficacité des codéinés dans le traitement symptomatique de la toux quel que soit son étiologie, sa durée, et la population atteinte.

Réalisation d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais contrôlés randomisés (ECR) selon le protocole Rebuild the Evidence Base (REB) et GRADE. Le protocole a été enregistré en amont sur prospero. Les essais cliniques comparant l'efficacité du dextrométhorphan ou de la codéine versus placebo dans la toux ont été recherchés sur les bases de données (Medline, Cochrane Central).

La méta-analyse quantitative montre une absence d'efficacité significative aussi bien du dextrométhorphan que de la codéine versus placebo sur la sévérité de la toux, et cela quel que soit la méthode REB ou GRADE employée.

Cette revue systématique de la littérature conclut à l'absence de preuve d'efficacité des codéinés dans la toux.

MOTS CLÉS :

Toux ; Opiacé ; Antitussif ; Essai contrôlé randomisé ; Codéine ; Dextrométhorphan

JURY :

Présidente : Monsieur le Professeur Sébastien Couraud

Membres : Monsieur le Professeur Rémi Boussageon

DATE DE SOUTENANCE : 16 février 2024